Pharmazie

Pi-Chieh Chao

EASY FLOW

Kontinuierliche Feuchtgranulation am Beispiel von Calciumcarbonat

EASY FLOW
Kontinuierliche Feuchtgranulation am Beispiel von Calciumcarbonat

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Pi-Chieh Chao

aus Saigon

Bonn 2013

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Erstgutachter:	Prof. Dr. K.-J. Steffens
Zweitgutachter:	PD Dr. habil. H. Rein
Fachnaher Gutachter:	Prof. Dr. H. Schweim
Fachangrenzender Gutachter:	Prof. Dr. B. Kunz

Tag der Promotion: 10.09.2013

Erscheinungsjahr: 2013

Auszüge dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

Chao, P.-C., Steffens, K.-J.:
Continuous High Shear Granulation for “difficult” pharmaceutical raw materials
4th Tablet Tech ™ , FMC BioPolymer , Brussels , Belgium , 25th – 26th October 2007

Chao, P.-C., Steffens, K.-J.:
A New Continuous High Shear Granulator
6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology; Barcelona, Spain; 7th-10th April 2008

Chao, P.-C., Steffens, K.-J.:
System for Continuous Wet Granulation based on a High-shear Mixer
Pharm. Ind. 71, Nr.9, 1609-1612, 2009

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens

am Institut für Pharmazeutische Technologie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens, danke ich herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis sowie die Vergabe des interessanten Dissertationsthemas. Sein in mich gesetztes Vertrauen und seine ständige Unterstützung haben letztendlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn PD Dr. habil. H. Rein danke ich für die Übernahme des Koreferates, die Durchsicht des Manuskripts sowie die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. H. Schweim und Herrn Prof. Dr. B. Kunz möchte ich für die Bereitschaft der Prüfungskommission beizuwohnen danken.

Herrn L. Bohle danke ich sehr für die Übergabe dieses aktuellen und interessanten Projektes sowie die jahrelange gute Zusammenarbeit unter ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Herrn A. Bohle, Herrn Dr. J. Thies, Herrn D. Bexte, Herrn A. Altmeyer möchte ich für die konstruktiven Gespräche und anregenden Diskussionen danken. Dem ganzen technischen Team der Firma Bohle danke ich für die stets schnelle Hilfe in allen technischen Belangen.

Bei Herrn G. Feldkeller, Frau K. Piskorz, Frau N. Neuhaus und Herrn J. Hohmann bedanke ich mich herzlich für ihre ständige Hilfsbereitschaft bei technischen Fragen.

Frau M. Simpson und Frau M. Gerlitz danke ich für die Unterstützung in allen Verwaltungsangelegenheiten.

Meiner Kollegen des Institutes, insbesondere meiner Bürokolleginnen M. Nguyen, M. Abdel Mottaleb sowie meinem Bürokollege G. Wauer, danke ich sehr für die schöne Zeit und die lustigen Diskussionsrunden in den späten Stunden.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für ihre bedingungslose Unterstützung, die zum Erreichen meiner privaten sowie beruflichen Ziele beigetragen hat.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG 1

2. THEORETISCHER HINTERGRUND 4

2.1. **Grundlagen der Granulation** 4

2.1.1. Anforderungen an Granulate 5

2.1.2. Vor- und Nachteile von Granulaten 5

2.1.3. Granulation mit Intensivmischer 6

2.1.4. Leistungsaufnahme 7

2.1.5. Bindung in Granulaten 8

2.2. **Grundlagen der Batch-Granulation** 9

2.3. **Grundlagen der kontinuierlichen Granulation** 10

2.4. **Grundlagen der untersuchten Substanzen** 12

2.4.1. Calciumcarbonat 12

2.4.2. Ibuprofen 15

2.4.3. Paracetamol 16

2.4.4. Metformin 17

3. MATERIAL UND METHODEN 18

3.1. **Verwendete Rezepturen** 18

3.1.1. Calciumcarbonat 19

3.1.2. Wirkstoffe - Ibuprofen/ Paracetamol/ Metformin 20

3.1.3. Hilfsstoffe - Lactose / Maisstärke/ Aerosil/ PVP/ HPMC/ Magnesiumstearat 21

3.2. **Verwendete Methoden und Geräte** 22

3.2.1. **Granulationsvorversuche** 22

3.2.1.1. Handgranulation 22

3.2.1.2. Granulation mit dem Bohle-Mini-Granulator (BMG) 22

3.2.1.3. Granulation mit dem Bohle Granulator VMA 20 23

3.2.2. **Tablettierung** 25

3.2.2.1. Tablettierung (Flexitab) 25

3.2.2.2. Tablettierbarkeit 26

3.2.2.3. Kompaktibilität 26

3.2.2.4. Kompressibilität 26

3.2.3. **Charakterisierung der Tabletten** 27

3.2.3.1. Tablettengeometrie 27

3.2.3.2. Bruchfestigkeit / Tensile strength 27

3.2.3.3. Scheinbare / Relative Tablettendichte 28
3.2.3.4. Porosität 28
3.2.3.5. Presskraft / Pressdruck 29
3.2.3.6. Friabilität 30
3.2.3.7. Freisetzung 31
3.2.3.8. Zerfall 32
3.2.4. **Dichtebestimmung** 33
3.2.4.1 Schütt- / Stampfdichte 33
3.2.4.2 Partikeldichte 34
3.2.5. **Bestimmung des Fließverhaltens** 36
3.2.6. **Bestimmung der Partikelgrößenverteilung** 37
3.2.6.1. Laserdiffraktometrie 37
3.2.6.2. Siebanalyse 38
3.2.7. **Bestimmung der spezifischen Oberfläche** 39
3.2.8. **Bestimmung der Feuchte** 42
3.2.8.1 Thermogravimetrische Methode 42
3.2.8.2 Halogen-Feuchtigkeitsmessgerät 44
3.2.9. **Rasterelektronenmikroskopie (REM)** 45
3.2.10. **Röntgendiffraktometrie** 46
3.2.11. **Dynamische Dampfsorption (DVS)** 47
4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION 49
4.1. **Charakterisierung von Calciumcarbonat** 49
4.1.1. Modifikation 49
4.1.2. Kristallstruktur 52
4.1.3. Feuchte 55
4.1.4. Fließverhalten 56
4.1.5. Partikelgrößenverteilung 58
4.1.6. Spezifische Oberfläche 59
4.1.7. Hygroskopizität 60
4.1.8. Direkttablettierung 63
4.1.9. Zusammenfassung 64
4.2. **Granulation-Vorversuche mit der Hand** 65
4.2.1. Granulationsverhalten von Calciumcarbonat bei der Handgranulation 65
4.2.2. Zusammenfassung 65
4.3. **Granulation-Vorversuche mit dem BMG** 66
4.3.1. Granulationsverhalten von Calciumcarbonat im BMG 66
4.3.2. Benetzungsverhalten von Calciumcarbonat 67

4.3.3. Trockener Bindemittelzusatz – Bindemittellösung 69
4.3.4. Zusammenfassung 69
4.4. **Granulation-Vorversuche mit dem Bohle VMA** 70
4.4.1. Granulationsverhalten von Lactose/Maisstärke imVMA 70
4.4.2. Granulationsverhalten von Calciumcarbonat im VMA 70
4.4.3. Zusammenfassung 70
4.5. **Granulation mit dem Granulator Easy Flow** 71
4.5.1. Entwicklungsstadien des Granulierers Easy Flow 71
4.5.2. Bestimmung der Verweilzeit von Lactose-Granulate im Granulator und Trockner 78
4.5.3. Granulateigenschaften von Paracetamol bei Variationen der Geräteparameter 80
4.5.3.1. Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung von Paracetamol 80
4.5.3.2. Einfluss auf das Fließverhalten von Paracetamol 83
4.5.3.3. Einfluss auf die Tensile strength von Paracetamol 84
4.5.3.4. Einfluss auf die Porosität der Tabletten von Paracetamol 86
4.5.4. Granulation von leichtem Calciumcarbonat 87
4.5.5. Granulation von schwerem Calciumcarbonat 90
4.5.6. Granulation von Ibuprofen 92
4.5.7. Granulation von Metformin 94
4.6. **Vergleich Easy Flow mit der Handgranulation** 97
4.7. **Vergleich Easy Flow mit der Wirbelschichtgranulation** 101
4.8. **Vergleich Easy Flow mit der Kompaktierung** 103
5. ZUSAMMENFASSUNG 106
6. ANHANG 111
6.1. **Geräte** 111
6.2. **Geräteeinstellungen / Messdaten** 113
6.2.1. Geräteeinstellung zum Kapitel 4.5.2 113
6.2.2. Geräteeinstellung zum Kapitel 4.5.3 113
6.2.3. Messdaten zum Kapitel 4.5.3.2 113
6.2.4. Messdaten zum Kapitel 4.5.3.4 114
6.2.5. Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.4 114
6.2.6. Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.5 114
6.2.7. Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.6 114
6.2.8. Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.7 115
6.2.9. Messdaten zum Kapitel 4.6 115
6.2.10. Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.8 115
6.3 **Abbildungen / Fotos von Easy Flow** 116

7. LITERATURVERZEICHNIS 122

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 138

1 Einleitung und Zielsetzung

Unter Granulation (lat. granula = Korn) ist die Zusammenlagerung von feineren Partikeln zu gröberen Agglomeraten zu verstehen [1]. Die Granulation von Wirk- und Hilfsstoffen spielt insbesondere bei der Tablettenherstellung eine immer mehr an Bedeutung zunehmende Rolle. Sie verbessern die Fließeigenschaft und Dosierungsgenauigkeit durch Vergrößerung der Partikel. Granulate lassen sich wegen ihrer guten plastischen Verformbarkeit besser zu Tabletten komprimieren. Alle diese Eigenschaften verhelfen der Tablette zu einer hohen Qualität.

In der Pharmazeutischen Technologie wird die Granulation in zwei Hauptgruppen gegliedert. Zum einen die Feuchtgranulierung, welche für hydrolyseunempfindliche Substanzen ihren Einsatz findet. Zum anderen die Trockengranulation, die bei hitzeempfindlichen Substanzen eingesetzt wird. Die Wahl des richtigen Granulationsverfahrens hängt im wesentlichen von den Eigenschaften der Substanz ab. Daher sind gute Kenntnisse über die Eigenschaften der Substanz erforderlich.

Das Prinzip bei der Feuchtgranulation ist die Agglomeration der Pulverpartikeln durch Zusatz von Bindemittel- oder Lösemittellösungen. Die dabei entstehenden Produkte werden als Klebstoff- oder Krustengranulate bezeichnet [2]. Die zu Zeit auf dem Markt befindlichen Geräte zur Feuchtgranulierung sind Intensivmischer, Extruder, Wirbelschichter und Pelletierteller.

Das Intensivmischerverfahren steht schon seit Jahrzehnten im Mittelpunkt der Feuchtgranulation. Aufgrund deren einfachen Bauweise, verläuft die Reinigung ohne großen Aufwand, welche für einen häufigen Produktwechsel von Vorteil ist. Zahlreiche Grundlagenforschungen hinsichtlich dieser Technologie wurden unternommen. Beispielsweise lag der Forschungsschwerpunkt bei *Leuenberger* (et al.) in der Steuerung und Überwachung des Granulierprozesses durch Aufnahme der Leistung des Mischelementes [3-6]. Die Agglomerierkinetik und die elektrische Leistungsaufnahme wurden von *Imanidis* untersucht [7]. Auch *Kopcha* (et al.) konzentrierte sich in der Prozessüberwachung [18]. *Kristensen* (et al.) beschäftigte sich mit der Agglomeration der Pulverpartikeln und deren Bindungsverhältnisse [8-15]. Vergleiche hinsichtlich der Granulateigenschaften in unterschiedlichen Intensivmischer-Typen wurden von *Schäfer* (et al.) durchgeführt [16-17].

Granulationsuntersuchungen an Maschinen im Produktionsmaßstab sind immer mit hohen Arbeits- und Kostenaufwand verbunden. Ein Grund weshalb immer weniger Untersuchungen vorgenommen werden. Jede Substanz hat unterschiedliche Eigenschaften. Auch beim Wechsel des Herstellers sind physikochemische Änderungen derselben Substanz zu erwarten. Daher ist eine Optimierung der Prozessparameter für jede einzelne Substanz von Bedeutung. Nur damit erreicht man ein qualitativ hochwertiges Produkt. Aus wirtschaftlichen Gründen wurden meistens leicht zu granulierende Substanzen (z.B. Lactose, Maisstärke) als Modellsubstanzen verwendet [25-26]. Jedoch tendieren die neu entwickelten Substanzen zu einer immer höheren Lipophilie. Die Benetzbarkeit ist somit vermindert.

Zu Beginn der 90er Jahren entwickelten viele Unternehmen Minigranulatoren für Scale-up Versuche. Ziel ist, Untersuchungen in kleinen Maßstab durchzuführen, und die ermittelten Resultate in den Pruduktionsmaßstab zu transformieren [19-24]. Der Arbeits- und Kostenaufwand soll somit um ein Vielfaches reduziert werden. Da aber bei Veränderung der Ansatzgröße die nicht lineare Effekte (z.B. Massendruck, Wärmeentwicklung, Scherbelastung, Verdunstung) ebenfalls verändern werden, ist eine maßstabsgetreue Übertragbarkeit nicht unbedenklich. *Leuenberger* [27], *Zimmermann* [28] und *Franke* [29] versuchten durch bestimmte Konstanten den Vergleich der Granulationsbedingungen in verschiedenen Ansatzgrößen zu ermöglichen.

Die bisher gängigen Batch-Verfahren der Single Pot-Systeme haben einige Nachteile. Das Entleeren des Granulators, die Reinigung nach jedem Batch, das erneute Beladen des Granulators, das Neustarten des Granulators usw. sind unvermeidbare Schritte, die mit Zeit und Kosten verbunden sind. Ebenso sind Scale-up Versuche kostspielig und nicht immer unbedenklich.

Ziel dieser Arbeit ist, ein neues Granulationsverfahren zu entwickeln, das wirtschaftlich und möglichst für viele Substanzen einsetzbar ist.

Im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit soll nun aus dem Batch-Verfahren ein kontinuierlicher Prozess entwickelt werden. Das kontinuierliche Verfahren soll zur Granulation von großen Mengen dienen. Die oben genannten Schritte beim Batch-Wechsel können somit vermieden werden. Ein Scale-up soll nicht mehr notwendig sein. Nach Erreichen des „steady-state“ sollen Proben direkt aus dem Prozess zur Begutachtung und zur Analyse entnehmbar sein.

Hierbei soll der Substanzverbrauch gering gehalten werden. Durch Inprozeßkontrolle (z.B. Temperatur, Feuchte, Massenstrom usw.) soll der ganze Prozess überwacht sein.

Um für viele Substanzcharaktere dieses kontinuierliche Verfahren einsetzbar zu machen, soll in dieser Arbeit Calciumcarbonate verschiedenster Herkunft untersucht werden. Calciumcarbonate haben hinsichtlich ihrer physiko-chemischen Eigenschaften eine sehr breite Variation und sind nicht einfach zu granulieren. Daher liegen bisher nur einige Untersuchungen zu Calciumcarbonaten vor [30-32]. Die Wirkstoffe Paracetamol und Ibuprofen sollen ebenfalls auf Granulierbarkeit und Tablettierbarkeit untersucht werden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen der Granulation

Unter Granulation (lat, granulare = körnen) versteht man die Zusammenlagerung von feindispersen Materialien zu gröberen Körner. Granulate, die zur Weiterverarbeitung zu Tabletten dienen, haben relativ einheitliche Korngrößen zwischen 100 und 1000 µm. Als eigenständige Arzneiform können sie bis zu 5 mm groß sein. Je nach Herstellungsverfahren kommen kugelige, stäbchenförmige oder zylindrische Kornformen vor [34]. Eine Übersicht der wichtigsten Granulationsverfahren ist nachfolgend dargestellt (Abb.2.1.1).

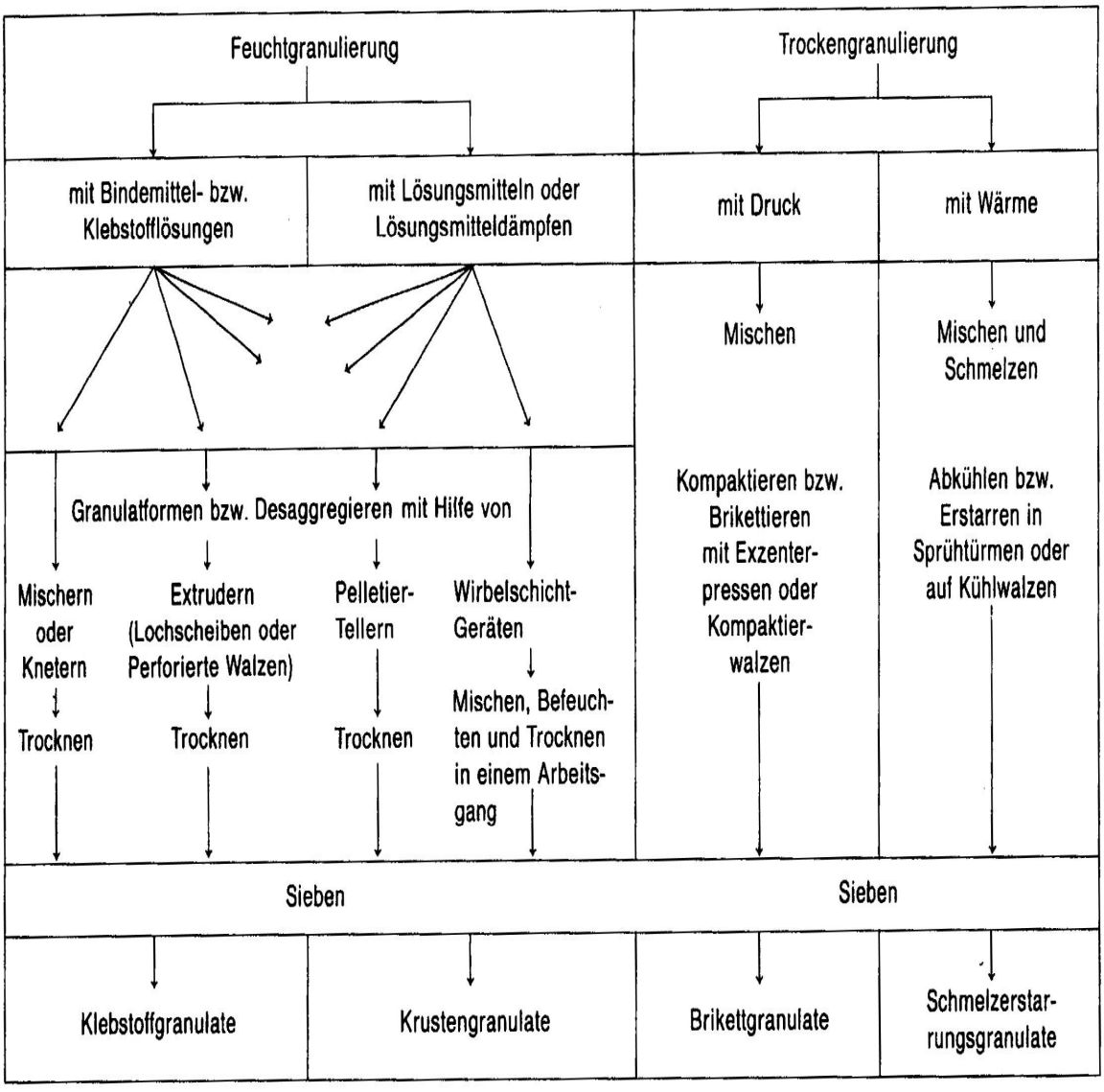


Abb. 2.1.1: Granulationsverfahren [1]

2.1.1 Anforderungen an Granulate

Folgende Anforderungen sind an Granulate gestellt [2]:

- enge Korngrößenverteilung (max. 10 % pulverförmige Bestandteile)
- gleichmäßige Kornform und Kornfarbe
- ausreichende mechanische Festigkeit
- 3-5 % Restfeuchte
- gutes Fließverhalten

2.1.2 Vor- und Nachteile von Granulaten [33]

Vorteile:

- besseres Fließverhalten
- bessere Kompaktibilität
- geringere Entmischungstendenz
- genauere Dosierung von kleinen Wirkstoffmengen
- Retardformen möglich
- Personalschutz vor toxischen staubenden Pulver

Nachteile:

- hoher Arbeits- und Kostenaufwand
- Belastung der Ausgangssubstanz durch Wärme, Feuchte, Druck etc.

2.1.3 Granulation mit Intensivmischer

Die Feuchtgranulierung ist die gebräuchlichste Granulationstechnik. Mit Ausnahme der feuchteempfindlichen Substanzen ist diese Technik für fast alle Substanzen geeignet. Die Grundoperationen bei der Feuchtgranulation sind das Mischen, das Aggregieren durch Befeuchten, das Trocknen und das Klassieren. Zum Befeuchten werden Bindemittellösungen oder reines Lösemittel verwendet. Hierbei unterscheidet man zwischen Klebstoff- und Krustengranulat. Die Aggregation erfolgt in Intensivmischern, Extrudern oder Wirbelschichtgeräten.

Bei der Granulation mit Intensivmischer wird des Öfteren auch von der Mischgranulierung gesprochen. Der Intensivmischer besteht aus einem zylindrischen Behälter mit einem Rührer und einem Zerhacker. Das zentral angeordnete Rührwerk mischt intensiv das Pulver, sodass es zur Agglomerationen der Pulverpartikel führt. Der seitlich angebrachte Zerhacker zerkleinert die großen Klumpen zu entsprechenden Granulatgrößen. Im Intensivmischer können somit dichte und mechanisch stabile Granulate hergestellt werden.

2.1.4 Leistungsaufnahme

Bei der Mischergranulierung wird der Prozess durch Messung der elektrischen Leistungsaufnahme des Rührerantriebs gesteuert. Anhand der Leistungskurve lässt sich der Endpunkt der Granulation bestimmen. Die Kurve lässt sich in fünf Phasen gliedern (Tab. 2.1.1) [1, 39, 40]:

Phase 1	Die Pulvermischung wird angefeuchtet. Ein Anstieg der Leistung ist nicht zu erwarten.
Phase 2 *Pendular state*	Beginn der Agglomeration. Feinste Brücken bilden sich zwischen den Partikeln. Die Leistung des Rührerantriebs steigt steil an.
Phase 3 *Funicular state*	Die optimale Befeuchtung der Pulvermischung ist erreicht. Flüssigkeitsbrückenbindungen entstehen. Ein Plateau der Leistung ist erkennbar.
Phase 4 *Capillary state*	Die Kurve steigt steil an, wenn das Pulver überfeuchtet ist. Alle Hohlräume zwischen den Partikeln sind mit Flüssigkeit gefüllt. Das Agglomerat ist vollständig benetzt.
Phase 5 *Droplet state*	Die überfeuchtete Mischung geht in eine Suspension über. Es bildet sich ein Zweiphasensystem.

Tab. 2.1.1: Granulationsphasen der Feuchtgranulation

In folgende Abbildung (Abb. 2.1.2) ist die Leistungsaufnahme graphisch dargestellt.

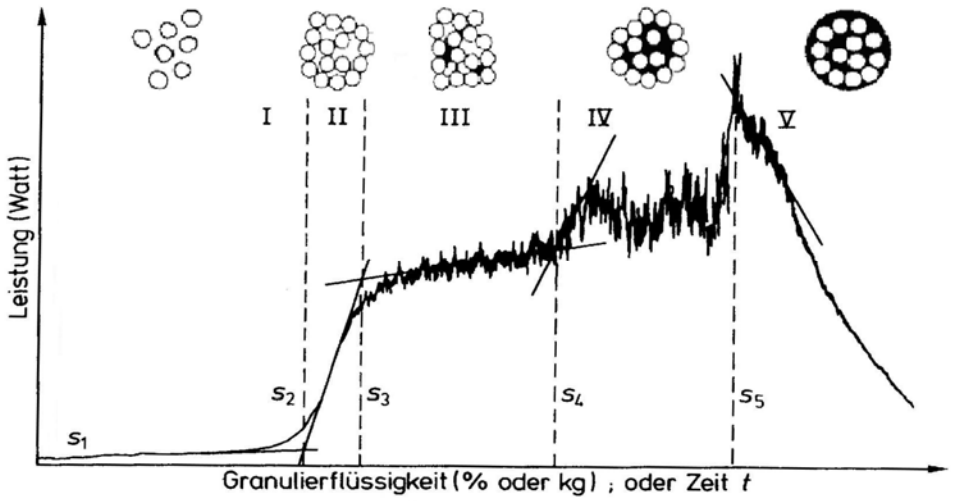
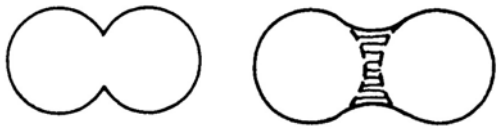
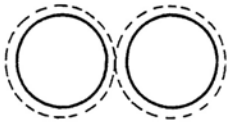
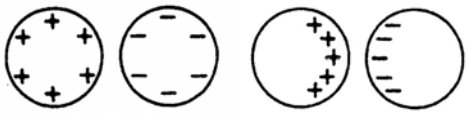


Abb.2.1.2: Leistungsaufnahmekurve

2.1.5 Bindungen in Granulaten

Die Bindungen in einem Granulat sind im Hinblick auf die mechanische Stabilität von großer Bedeutung. Folgende Bindungsmechanismen sind relevant (Tab. 2.1.2) [1]:

Festkörperbrücken, die bei der Trocknung durch Rekristallisation gelöster Stoffe entstehen.	
Flüssigkeitsbrücken, die während der Feuchtgranulierung entstehen.	
Adhäsions- und Kohäsionskräfte durch Wassersorptionshüllen	
Van-der-Waals-Molekularkräfte zwischen Feststoffpartikeln mit einem Abstand von weniger als 10 nm	
Coulombsche Kräfte infolge elektrostatische Aufladung	
Formschlüssige Bindungen durch Verhaken der Primärpartikeln	

Tab. 2.1.2: Bindungsmechanismen von Granulaten

2.2 Grundlagen der Batch-Granulation

Dem jetzigen Stand der Technik nach, erfolgt die Feuchtgranulation in Intensivmischer nach dem Batch-Verfahren.

Bei den älteren Bauarten haben die Granulatoren nur die Funktion des Granulierens. Nach dem Granulieren wird die Probe aus dem Granulator entnommen und zum Trocknen in einen Trockner gelegt. Anschließend erfolgen das Nachbrechen der Granulate und die Verpackung.

Neuere Konstruktionen erlauben das direkte Trocknen im Granulator nach Beendigung der Granulation. Diese so genannten Single-Pot-Systeme trocknen die Granulate mithilfe eines Vakuums, Mikrowellen oder eines beheizbaren Mantels. Entsprechend den älteren Bauweisen erfolgen nach der Trocknung als getrennter Arbeitsschritt das Nachbrechen und die Abfüllung in Gebinden. Die Granulate werden batchweise zur Tablettierung weitergegeben. Die fertigen Tabletten wiederum werden zum Coaten weitergeleitet, wo nach diesem Schritt letztendlich die Endverpackung stattfindet (Abb. 2.2.1). Bei der Batch-Produktion ist das ständige Verpacken und Lagerung der Zwischenprodukte ein enormer Arbeitsaufwand, welche mit hohen Kosten verbunden ist.

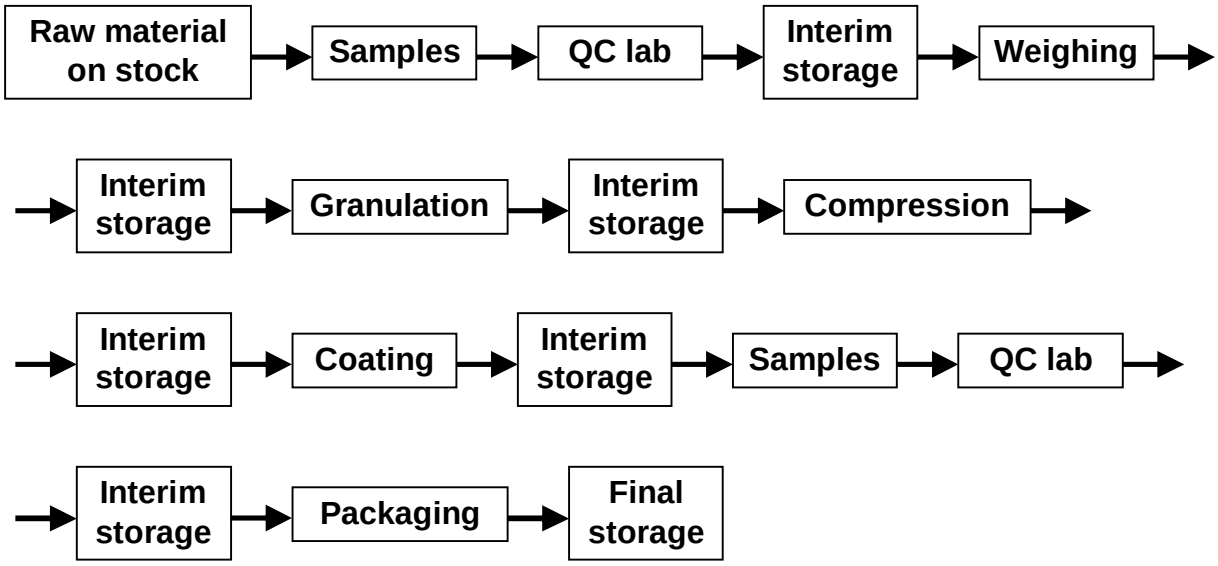


Abb. 2.2.1: Batch Produktion

2.3 Grundlagen der kontinuierlichen Granulation

Der Trend für die Granulationsmethoden der Zukunft geht in Richtung des kontinuierlichen Verfahrens. Aus wirtschaftlicher und ökonomischer Sichtweise sollen die Einzelschritte, von den Ausgangssubstanzen bis hin zur fertigen Tablette, zu einem geschlossenen kontinuierlich ablaufenden Prozess umgewandelt werden. Um dies zu verwirklichen ist eine kontinuierliche Granulation erforderlich.

Kontinuierliche Granulationstechniken existieren bereits. Zum einen sind hier die kontinuierliche Wirbelschichtgranulation [38] und zum anderen die Extrusion [37] zu erwähnen. Jedoch haben diese Techniken ihre Nachteile. Die Wirbelschichtgranulation ist sehr kostenaufwendig aufgrund des hohen Luftverbrauchs und der aufwendige Reinigung. Mit der Extrudertechnik können nicht alle Substanzen verarbeitet werden. Für temperatur- und druckempfindliche Substanzen ist dieses Verfahren ungeeignet.

Die Granulation mit Intensivmischern ist für die meisten Substanzen geeignet. Aufgrund dessen wurde das kontinuierliche Verfahren beim Intensivmischer entwickelt. Dieses Verfahren ist unter dem Namen Easy-Flow-Granulation patentiert. Das Prinzip der Granulation basiert auf den Fliehkräften der fertigen Granulatkörner, die kontinuierlich aus dem Granulator durch einen Fenster geworfen werden. Substanz und Granulationsflüssigkeit werden kontinuierlich zudosiert. Nach dem Verlassen des Granulatortopfes gelangen die Granulate direkt in ein Trocknungsrohr, wo sie im Vakuum (1 bar) schonend getrocknet werden. Die trockenen Granulate werden nachgebrochen und weiter zur Tablettierung und zum Coaten geleitet und schließlich endverpackt. Diese genannten Produktionsschritte erfolgen kontinuierlich ohne Zwischenlagerung der Produkte (Abb. 2.3.1; 2.3.2).

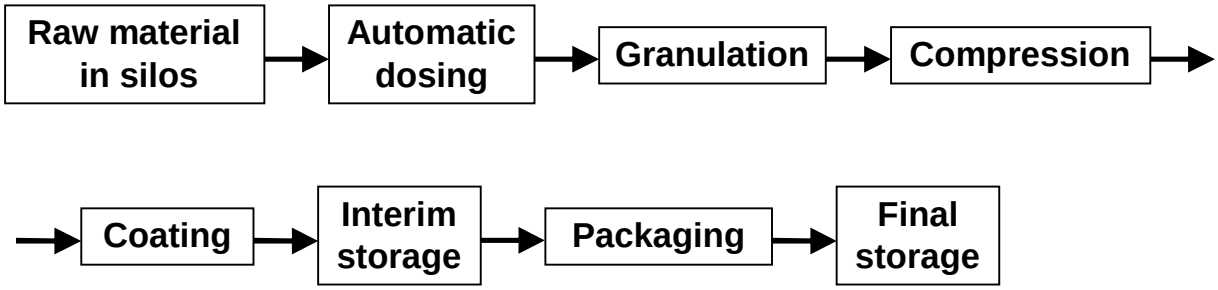


Abb. 2.3.1: Kontinuierliche Produktion

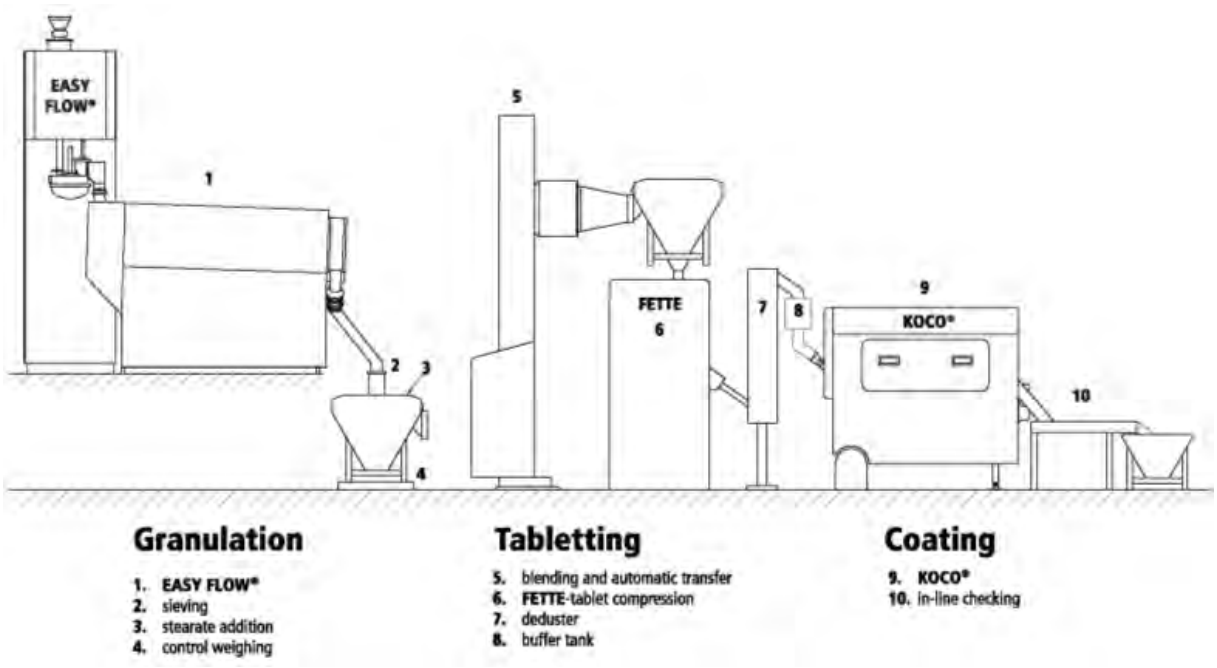


Abb. 2.3.2: Kontinuierliche Granulation mit Easy Flow

2.4 Grundlagen der untersuchten Substanzen

2.4.1 Calciumcarbonat

Calciumcarbonat ist ein weißes Pulver, das unter dem Begriff Kalk oder Kreide bekannt ist. Es ist das am weitesten verbreitete Mineral, das in der Natur als Sedimentgesteinen anzutreffen ist. Am häufigsten tritt es in Form der Minerale Calcit und Aragonit auf. Das instabile Mineral Vaterit tritt selten auf, da es sich in einer Festkörperreaktion bei einer hohen Temperatur von 457 °C in Calcit umwandelt [53]. Die Umwandlung erfolgt in Lösung bereits bei Raumtemperatur [54]. Neben diese drei wasserfreien kristallinen Modifikationen existieren noch zwei wasserhaltige kristalline Modifikationen. Dazu gehören das Monohydrocalcit (MHC, Calciumcarbonat-Monohydrat) und das Ikait (Calciumcarbonat-Hexahydrat). Die Modifikation Ikait wurde bisher in keinem Mineral gefunden. Sie ist nur bei niedrigen Temperaturen stabil und bildet bereits bei Normalbedingungen eine instabile kristalline Phase [97-98]. Außer die fünf kristallinen Modifikationen existiert auch noch eine amorphe Form (ACC, amorphes Calciumcarbonat). Nachfolgend sind die kristallographischen [100] und physikalischen Daten [101-104] der kristallinen Modifikationen tabelliert (Tab.2.4.1).

Eigenschaft	Calcit	Aragonit	Vaterit	MHC	Ikait
Formel	$CaCO_3$	$CaCO_3$	$CaCO_3$	$CaCO_3 \cdot H_2O$	$CaCO_3 \cdot 6\ H_2O$
Raumgruppe	$R\bar{3}c$	$Pmcn$	$P6_3/mmc$	$P3_121$	$C2/c$
Kristallsystem	trigonal	orthorhombisch	hexagonal	trigonal	monoklin
Gitter-konstanten [Å]	a=4,99	a= 4,96	a= 7,15	a= 6,09	a= 8,79
	b= 4,99	b= 7,97	b= 7,15	b=6,09	b= 8,31
	c=17,06	c= 5,74	c=16,95	c= 7,54	c=11,02
	α=90°	α=90°	α=90°	α=90°	α= 90°
	β=90°	β=90°	β=90°	β=90°	β=110,5°
	γ=120°	γ=90°	γ=120°	γ=120°	γ=90°
Dichte [g cm^{-1}]	2,71	2,94	2,54	2,38	1,82
Stabilität bei 25 °C und 1013 hPa	thermodynamisch stabilste Phase	stabil	metastabil	instabil	sehr instabil

Tab. 2.4.1: Kristallographische und physikalische Daten von $CaCO_3$ [105]

Der Schmelzpunkt von Calciumcarbonat liegt etwa bei 825-899 °C. Calciumcarbonate sind praktisch unlöslich in Wasser (ca. 14 mg/L bei 20 °C). Mit Ausnahme von Ikait nimmt die Löslichkeit aller Calciumcarbonate mit steigender Temperatur ab [106, 107, 109, 110] (Abb. 2.4.1). Je stabiler die Modifikation, umso schwer löslicher ist sie. Die folgende Tabelle 2.4.2 stellt die Löslichkeit der Calciumcarbonate dar [106-109].

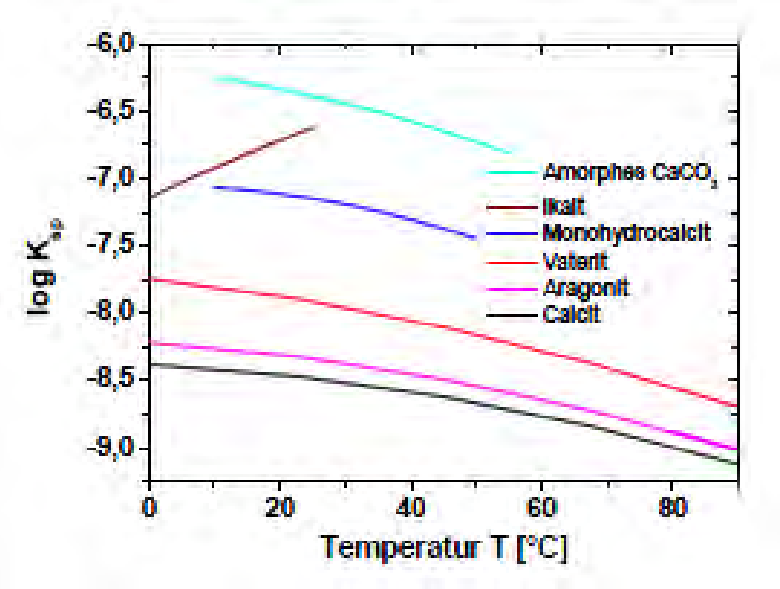


Abb. 2.4.1: Löslichkeitsprodukte der polymorphen Formen von $CaCO_3$ in Abhängigkeit der Temperatur

	pK_L (25 °C)	K_L (bei 25 °C in mol l^{-1})^2	Löslichkeit (mg l^{-1})
Calcit	8,48	$3{,}31 \cdot 10^{-9}$	5,8
Aragonit	8,336	$4{,}61 \cdot 10^{-9}$	6,8
Vaterit	7,931	$1{,}22 \cdot 10^{-8}$	10,8
MHC	7,149	$7{,}10 \cdot 10^{-8}$	31,5
Ikait	6,585	$2{,}60 \cdot 10^{-7}$	106,2
ACC	6,393	$4{,}05 \cdot 10^{-7}$	75,1

Tab.2.4.2: Löslichkeit von $CaCO_3$ [105]

Calciumcarbonat kann durch Fällung von Calciumionen mit Carbonationen hergestellt werden (Abb. 2.4.2). Unter Variation der Prozessparameter, beispielsweise der Temperatur, können unterschiedliche Kristallmodifikationen erzeugt werden. Häufig vorkommende Kristallformen sind die Rhomboeder und die Skalenoeder.

$$CaCl_2 + Na_2CO_3 \longrightarrow CaCO_3\downarrow + 2\,NaCl$$

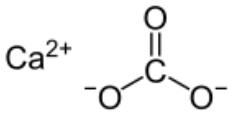


Abb.2.4.2: Fällung von $CaCO_3$

Die größten Abnahmequellen von Calciumcarbonat sind die Papierindustrie, Kunststoffindustrie und die Baustoffindustrie. Durch den Einsatz von Calciumcarbonat erreicht die Papierindustrie eine höhere Opazität und eine längere Haltbarkeit des Papiers [59]. Die Kunststoffindustrie setzt Calciumcarbonat als Füllstoff ein. Es soll zur Verbesserung der Abriebfestigkeit, Schlagfestigkeit sowie Zugfestigkeit von Kunststoffen dienen [60]. In der Baustoffindustrie findet Calciumcarbonat in Putzen und Farben Verwendung. In Form von Kalkstein wird es als Zementzusatz zur Erhöhung der Produktqualität eingesetzt [61].

Da Calciumcarbonat nicht toxisch ist, ist es in der Lebensmittelindustrie als Farbstoff E170 zugelassen. Es gilt als unbedenklich und ist ohne Einschränkung zum Verzehr geeignet.

In der Pharmazie ist Calciumcarbonat ein Lieferant für den Mineralstoff Calcium. Der menschliche Körper braucht täglich 1000-1200 mg Calcium. Es ist ein sehr wichtiger Mineralstoff für den Körper. Calcium ist an der Blutgerinnung beteiligt und dient der Stabilisierung von Zellmembranen. In der Übertragung von Nervensignalen nimmt es eine wichtige Rolle ein. Es ist ein Bestandteil der Knorpelsubstanz und Zähne. In Kombination mit Magnesium ist Calcium unersetzlich für die Muskelfunktion. Ein Mangel an Calcium kann zur Muskelkrämpfen sowie Verlust der Knochenfestigkeit führen. Bei einem Erwachsenen enthält das Knochengerüst ungefähr 1,2 kg Calcium [99]. In der Regel wird Calcium zur Vorbeugung der Osteoporose eingesetzt. Ferner wird Calciumcarbonat als Antazidum bei Sodbrennen verwendet [62].

2.4.2 Ibuprofen

Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) (engl.: non steroidal anti inflammatory drugs - NSAID), das hauptsächlich zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber angewendet wird [70]. In niedriger Dosierung wirkt Ibuprofen nur analgetisch und antipyretisch. Erst bei höheren Dosen tritt die antiphlogistische Wirkung ein. Aufgrund der zusätzlichen antiphlogistischen Wirkung ist Ibuprofen Paracetamol überlegen [69].

Die nichtselektive Hemmung der Cyclooxygenasen I und II beeinflusst die Bildung von den entzündungsvermittelnden Prostaglandinen im Körper. Da Prostaglandine ebenfalls an der Produktion des Magenschleims beteiligt sind, können Schäden an der Magenwand auftreten. In Kombination mit der reversiblen thrombozytenaggregationhemmenden Wirkung von Ibuprofen führt es bei einer Magenwandschädigung des Öfteren zur Magenblutungen. Daher ist von einer Einnahme bei Vorschäden des Magens abzuraten. Die Ausscheidung der inaktiven Metabolite erfolgt zu zwei Drittel über die Niere und zu einem Drittel über die Leber. Bei einer Nieren- oder Leberinsuffizienz ist eine Einnahme von Ibuprofen ebenfalls nicht empfehlenswert. Ein erhöhtes Risiko für ein Reye-Syndrom besteht scheinbar nicht [69].

Die gute Absorption von Ibuprofen durch den Organismus ist sowohl auf die passive als auch auf die aktive Permeation zurückzuführen. Aufgrund des Monocarboxylatsäure-Restes in der Ibuprofen-Struktur scheint der Monocarboxylat-Transporter 1 als aktiver Transportmechanismus zu fungieren [63-65]. Auch der pH-abhängige rein passive Transport von Ibuprofen und NSAIDs ist beschrieben [66-68].

Ibuprofen ist ein weißer Feststoff, der in Wasser praktisch unlöslich ist (21 mg/L bei 25 °C). Die Dichte beträgt 1,175 g/cm^3, der Schmelzpunkt liegt bei 154-157 °C. Ibuprofen liegt als Racemat vor (Abb.2.4.3). Das pharmakologisch wirksame Enantiomer ist die (S)-(+)-Form. Das (R)-(-)-Ibuprofen ist zwar unwirksam, wird aber durch die Isomerase im Körper in die (S)-Form umgewandelt [71].

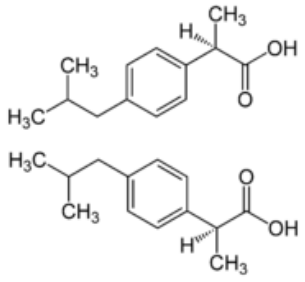


Abb. 2.4.3: Strukturformel von Ibuprofen (oben: (R)-Form; unten: (S)-Form)

2.4.3 Paracetamol

Paracetamol gehört zu den Nichtopioid-Analgetika. Es ist zur Behandlung leichter bis mäßiger Schmerzen sowie des Fiebers zugelassen. Um die Wirkung zur erhöhen, wird Paracetamol immer öfter als Kombinationspräparat angeboten. Typische Kombipräparate ist die Kombination mit Coffein, Codein oder Tramadol [72-74]. Coffein fördert den früheren Wirkungseintritt von Paracetamol. Die Dreifachkombination aus Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein übersteigert noch die Wirkungsstärke der Zweifachkombination [75].

Paracetamol ist zugleich ein Derivat des Anilins und ein Phenol (Abb. 2.4.4). Wegen der Anilin-Struktur wird Paracetamol zu den Analgetika vom Anilin-Typ zugeordnet. Vorstufen von Paracetamol sind beispielsweise Phenacetin und Acetanilid, die als Prodrugs fungieren.

Paracetamol ist eine weiße Substanz, die mäßig löslich ist in Wasser (14 g/L bei 20 °C). Die Löslichkeit lässt sich durch Erhöhung der Temperatur oder durch Verwendung von Alkohol deutlich verbessern. Die Dichte liegt bei 1,29 g/cm^3. Der Schmelzpunkt liegt je nach polymorpher Form bei 159 °C oder 169 °C. Paracetamol kommt in mindestens zwei verschiedenen Modifikationen vor, wobei die monokline Modifikation die thermisch stabilere und die bessere Verpressbarkeit aufweist [81].

Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist noch nicht vollständig geklärt. Der schmerzstillende und fiebersenkende Effekt wird in früheren Studien auf die Hemmung der Cyclooxygenasen zurückgeführt [76-77]. Eine vergleichbare antiinflammatorische Wirkstärke wie bei den NSARs konnte nicht festgestellt werden. Ebenso sind gastrointestinal Nebenwirkungen sowie die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung, die bei einer COX-Hemmung üblich sind, nicht zu erkennen. Daraus lässt sich ableiten, dass Paracetamol außer der COX-Hemmung noch andere Wirkmechanismen besitzt. Neuere Untersuchungen weisen auf den Serotonin-Rezeptor vom Typ 5-HT_3 hin [78-79]. Als Derivat des Anilins ist bei Paracetamol eine zusätzliche schwach beruhigende Wirkung zu vermuten. Dies ist auf die Wechselwirkung mit dem Cannabinoidsystem zurückzuführen [80].

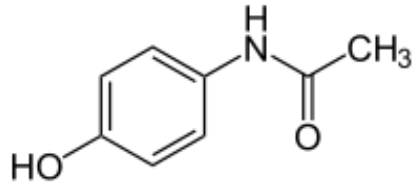


Abb. 2.4.4: Strukturformel von Paracetamol

2.4.4 Metformin

Metformin ist ein Antidiabetikum aus der Gruppe der Biguanide. Es wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt. Insbesondere bei übergewichtigen Typ-II-Diabetikern wirkt sich die Therapie mit Metformin positiv auf den Glukosestoffwechsel aus [82]. Bei Typ-II-Diabetes ist im Körper zwar Insulin vorhanden, aber die Körperzellen sprechen vermindert auf diese an. Dies kann zu relativem Insulinmangel oder sogar zur Insulinresistenz führen. Im Gengensatz zu anderen oralen Antidiabetika wurde durch Metformin eine kleine aber signifikante Gewichtsreduzierung festgestellt [83-84]. Metformin wird daher immer öfter von Bodybuildern zum Fettabbau missbraucht [85]. Bei der Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms wird durch die Gabe von Metformin die Testosteron Produktion blockiert [89]. Metformin wird hierbei außerhalb seines zugelassenen Indikationsbereichs eingesetzt. Es handelt sich um einen Off-Label-Use des Metformins.

Der Wirkungsmechanismus von Metformin ist bislang noch nicht vollständig geklärt [86]. Die Wirkung wird durch die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) in ß-Zellen des Pankreas und in Hepatozyten hervorgerufen [87-88]. Eine gesteigerte Aktivität des Glut-2-Transporters im Darm, die eine erhöhte Glucoseresorption begünstigt, wurde beobachtet [90-91]. In der Leber verhindert Metformin die Glucose-Neubildung durch Hemmung der Glykogensynthese und der Glukoneogenese [92-93]. Die Gewichtsreduzierung bei der Therapie mit Metformin ist wahrscheinlich auf die verminderte Kalorienaufnahme und die erhöhte Energieabgabe zurückzuführen [94-96].

Metformin ist ein weißer Feststoff mit der unten angegebenen Struktur (Abb.2.4.5). Als Hydrochlorid vorliegend ist es leicht löslich in Wasser und besitzt einen Schmelzpunkt von 222-226 °C.

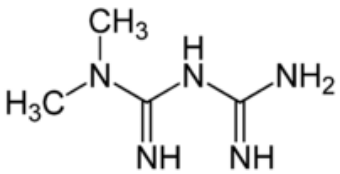


Abb.2.4.5: Strukturformel von Metformin

3 Material und Methoden

3.1 Verwendete Rezepturen

In dieser Arbeit geht es darum schwer granulierbare Substanzen bestmöglich zu granulieren. Der neue kontinuierliche Granulator Easy Flow soll somit auf seine Granulierfähigkeit getestet werden. Die Testsubstanzen werden so rein wie möglich der Granulation verwendet. Um die eigentlichen Granulationseigenschaften der Substanzen nicht zu beeinflussen, wird möglichst auf Zusatzstoffe verzichtet. Eine Optimierung der Rezeptur im Hinblick auf die Tablettierbarkeit, den Zerfall sowie die Freisetzung ist nicht Ziel der Arbeit und wurde daher auch nicht unternommen. Jedoch ist zur Gewährleistung eines einwandfreien Granulationsablaufs die Granulation der reinen Substanz ohne jegliche Zusatzstoffe nicht immer möglich. Daher wurde bei sehr schlecht fließenden Substanzen auf das Fließregulierungsmittel Aerosil zurückgegriffen. Ein kontinuierliches Fördern der Substanz vom Vorratsbehälter zum Granulator soll damit erreicht werden. Als Bindemittel wurde entweder PVP oder HPMC trocken vorgelegt oder aber als Lösung verwendet. Unabhängig davon, ob die Gabe des Bindemittels als Lösung oder trocken vorgenommen wird, wurde die Konzentration des Bindemittels in der Rezeptur stets gleich gehalten. Ein späterer Vergleich der Granulateigenschaften beider Methoden ist somit möglich. Im Regelfall besteht eine Rezeptur aus 94,5 % Testsubstanz, 5 % Bindemittel und 0,5 % Fließregulierungsmittel.

Nachfolgend werden die Testsubstanzen sowie die Hilfsstoffe mit Angabe der Hersteller aufgelistet. Im Laufe der mehrjährigen Untersuchungen wurden große Mengen von Substanzen benötigt, so dass verschiedene Chargen zum Einsatz kamen. Auf die Auflistung der einzelnen Chargennummern wurde in dieser Arbeit verzichtet.

3.1.1 Calciumcarbonat

Calciumcarbonat ist die Hauptuntersuchungssubstanz in dieser Arbeit. Da die Substanz in ihren physikochemischen Eigenschaften stark variiert, wurden mehrere Calciumcarbonate von unterschiedlichen Herstellern bezogen und den Voruntersuchungen unterzogen. Für weitere, tiefer greifende Untersuchungen wurden die Calciumcarbonate Magnesia 442 und Magnesia 449 der Firma Magnesia GmbH (Lüneburg, Deutschland) verwendet. Die nachfolgende Tabelle stellt die einzelnen Calciumcarbonate vor (Tab.3.1.1). Außer den reinen Calciumcarbonat wurden auch einige bereits fertig granulierte Calciumcarbonate zur Direkttablettierung bezogen (Tab.3.1.2). Diese wurde mit verschiedenen Granulationstechniken behandelt und sollen in dieser Arbeit als Vergleichssubstanzen zu den Testsubstanzen dienen.

Produktname	**Hersteller**
Calcitec	Mineraria Sacilese SPA Via Mezzomonte, Italien
Precarb 100 Precarb 150 Precarb 200 Precarb 400	Schaefer Kalk KG Diez, Deutschland
Magnesia 442 Magnesia 449 Magnesia 452 Magnesia 464	Magnesia GmbH Lüneburg, Deutschland
Sturcal F Sturcal L Calopake extra light	Specialty Minerals Birmingham, United Kingdom
Omyapure 35	Omya Peralta GmbH Hamburg, Deutschland
Socal E2 Socal P2PHV	Solvay Chemicals International Via Varesina, Italien

Tab. 3.1.1: Calciumcarbonate (nicht granuliert) von unterschiedlichen Herstellern

Produktname	Hersteller	Granulationsmethode
Magnesia 84460	Magnesia GmbH Lüneburg, Deutschland	Kompaktierung (ohne Hilfsstoffzusatz)
Omyapure 35 DC OG	Omya Peralta GmbH Hamburg, Deutschland	Sprühtrocknung (Hilfsstoff: Stärke)
Socal S2V DC	Solvay Chemicals International Via Varesina, Italien	Kompaktierung (ohne Hilfsstoffzusatz)

Tab. 3.1.2: Calciumcarbonate (fertig granuliert) von unterschiedlichen Herstellern

3.1.2 Wirkstoffe - Ibuprofen / Paracetamol / Metformin

Außer Calciumcarbonat wurden in dieser Arbeit unter anderem auch die drei auf dem Markt oft vorkommenden Wirkstoffe Ibuprofen, Paracetamol und Metformin als Testsubstanzen ausgewählt. In der folgenden Tabelle sind diese mit Hersteller angegeben (Tab. 3.1.3).

Wirkstoffe	Hersteller
Ibuprofen 25	BASF AG Ludwigshafen, Deutschland
Paracetamol	Merck KGaA Darmstadt, Deutschland
Metformin	Chemos GmbH Regenstaufen, Deutschland

Tab. 3.1.3: Wirkstoffe mit Herstellerangabe

3.1.3 Hilfsstoffe – Lactose / Maisstärke / Aerosil / PVP / HPMC / Magnesiumstearat

In dieser Arbeit wurde Granulac 200 verwendet. Es ist eine gemahlene Form des α-Lactose-Monohydrats. Granulac lässt sich sehr einfach granulieren und wird daher in reiner Form für anfängliche Testversuche eingesetzt. Ebenso dient es als Hilfsstoff bei schwer granulierbaren Substanzen zur Verbesserung der Granulierbarkeit.
Maisstärke wurde in geringen Anteilen (10-15 %) zu einigen Rezepturen beigemischt. Es soll das Bindemittel in seiner Funktion unterstützen.
Aerosil (0,5 %) wird als Fließregulierungsmittel eingesetzt. Ein kontinuierliches Zuführen der Substanzmischung in den Granulator ist für den Prozess von großer Bedeutung.
Die zwei Bindemittel Polyvinylpolyvidon (PVP) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) werden in dieser Arbeit verwendet.
Magnesiumstearat wird nur bei der Tablettierung benötigt. Die Matrize wird extern manuell mit Magnesiumstearat bepinselt um ein eventuelles Kleben der Substanz an der Matrizenwand zu verhindern.
In Tab. 3.1.4 sind alle in dieser Arbeit verwendeten Hilfsstoffe mit Angabe des Herkunftsortes aufgeführt.

Hilfsstoffe	**Hersteller**
Lactose (GranuLac 200)	Meggle GmbH & Co. KG Wasserburg, Deutschland
Maisstärke (Meritina 141)	Tate & Lyle United Kingdom
Aerosil	Degussa AG (Evonik AG) Düsseldorf, Deutschland
PVP (Kollidon 25)	BASF AG Ludwigshafen, Deutschland
HPMC (Pharmacoat 615)	Shin-Etsu Chemicals Niigata, Japan
Magnesiumstearat	SysKem Chemie GmbH Wuppertal, Deutschland

Tab. 3.1.4: Hilfsstoffe mit Herstellerangabe

3.2 Verwendete Methoden und Geräte

3.2.1 Granulationsvorversuche

3.2.1.1 Handgranulation

Um erste Erkenntnisse zum Granulationsverhalten der Calciumcarbonate zu erhalten, wurde in dieser Arbeit die Granulation per Hand durchgeführt. 100 g Calciumcarbonat mit 3-6 % Bindemittel werden in einer Fantaschale vorgelegt und durch Zugabe von Wasser granuliert. Die Granulation der reinen Calciumcarbonat-Probe mit 3-5 %ige Bindemittellösung wurde ebenfalls durchgeführt. Durch das kontinuierliche Kneten der Substanz mit der Hand soll eine bestmögliche Verdichtungswirkung erreicht werden. Flüssigkeitsnester sollen direkt erkannt und beseitigt werden. Die dabei verbrauchte Flüssigkeitsmenge wird notiert. Die Handgranulation ist eine gute Methode, um das Granulationsverhalten einer Substanz kennenzulernen.

3.2.1.2 Granulation mit dem Bohle-Mini-Granulator (BMG)

Der Bohle-Mini-Granulator (BMG) ist ein Eintopfgranulator mit Bottom-Drive-Antrieb (Abb.3.2.1). Hierbei befindet sich das Rührwerk am Boden des Behälters. Der BMG eignet sich für Versuche bis zu 500 g. Die Zufuhr der Granulierflüssigkeit erfolgt über eine Schlauchpumpe.
Um einen Einblick in das Granulationsverhalten der Calciumcarbonate zu bekommen, werden diese mit dem BMG granuliert. Dabei wurden jeweils 100 g Substanz vorgelegt. In den 100 g sind 3-6 % Bindemittel enthalten. Als Bindemittel wurden PVP und HPMC ausgewählt. Es wurden unterschiedliche Einstellungen hinsichtlich der Rührerdreh-, Zerhackerdreh- und Flüssigkeitszufuhrgeschwindigkeit unternommen. Die Drehgeschwindigkeit des Rührwerks liegt zwischen 300-500 rpm. Beim Zerhacker wurden die Einstellungen von 500-1500 rpm vorgenommen. Das Wasser als Granulierflüssigkeit wird mit einer Geschwindigkeit von 2-8 g/min zugeführt. Granulationen der reinen Calciumcarbonatproben mit 3-5 %ige Bindemittellösung wurden ebenfalls durchgeführt.

Abb. 3.2.1: Bohle-Mini-Granulator

3.2.1.3 Granulation mit dem Bohle Granulator VMA 20

Der VMA 20 ist eine Single-Pot-Granulieranlage mit Top-Drive-Antrieb von der Firma Bohle (Ennigerloh, Deutschland) (Abb. 3.2.2). Beim Top-Drive-Antrieb befinden sich Rührer und Zerhacker an dem Deckel des Granulatortopfes. Die Dichtungen vom Rühr- und Zerhackerwelle befindet sich außerhalb des Produktes und erreicht somit eine längere Lebensdauer. Der Bodenauslass dient der Produkt- und der Wasserentleerung nach erfolgter Reinigung. Die VMA 20 eignet sich zur Granulation von 4 - 9 kg Ansätzen. Die Wand des Granulatortopfes ist temperierbar um einen Temperaturanstieg während der Granulation zu vermeiden, welche sich negativ auf einige Produkte auswirken kann. Über ein Pumpsystem und auswechselbare Sprühdüsen wird die Granulierflüssigkeit zugeführt. Die Trocknung der Granulate erfolgt unmittelbar nach Beendigung der Granulation wahlweise durch Mikrowelle oder Schleppgas. Das Anlegen eines Vakuums bis zu 30 mbar ist möglich und auch hilfreich zur Beschleunigung des Trocknungsprozesses.

Nach den Voruntersuchungen am BMG wurden die Substanzen in größerem Maßstab am VMA getestet. Das Granulationsverhalten der Substanzen in dem großen Granulatortopf wird mit Hilfe der eingebauten Videokamera beobachtet. Sämtliche Beobachtungen und Erkenntnisse werden bei der Entwicklung der Easy Flow mit eingebracht. Die Granulateigenschaften werden analysiert und dienen später als Vergleichswert für die Easy Flow Granulate.

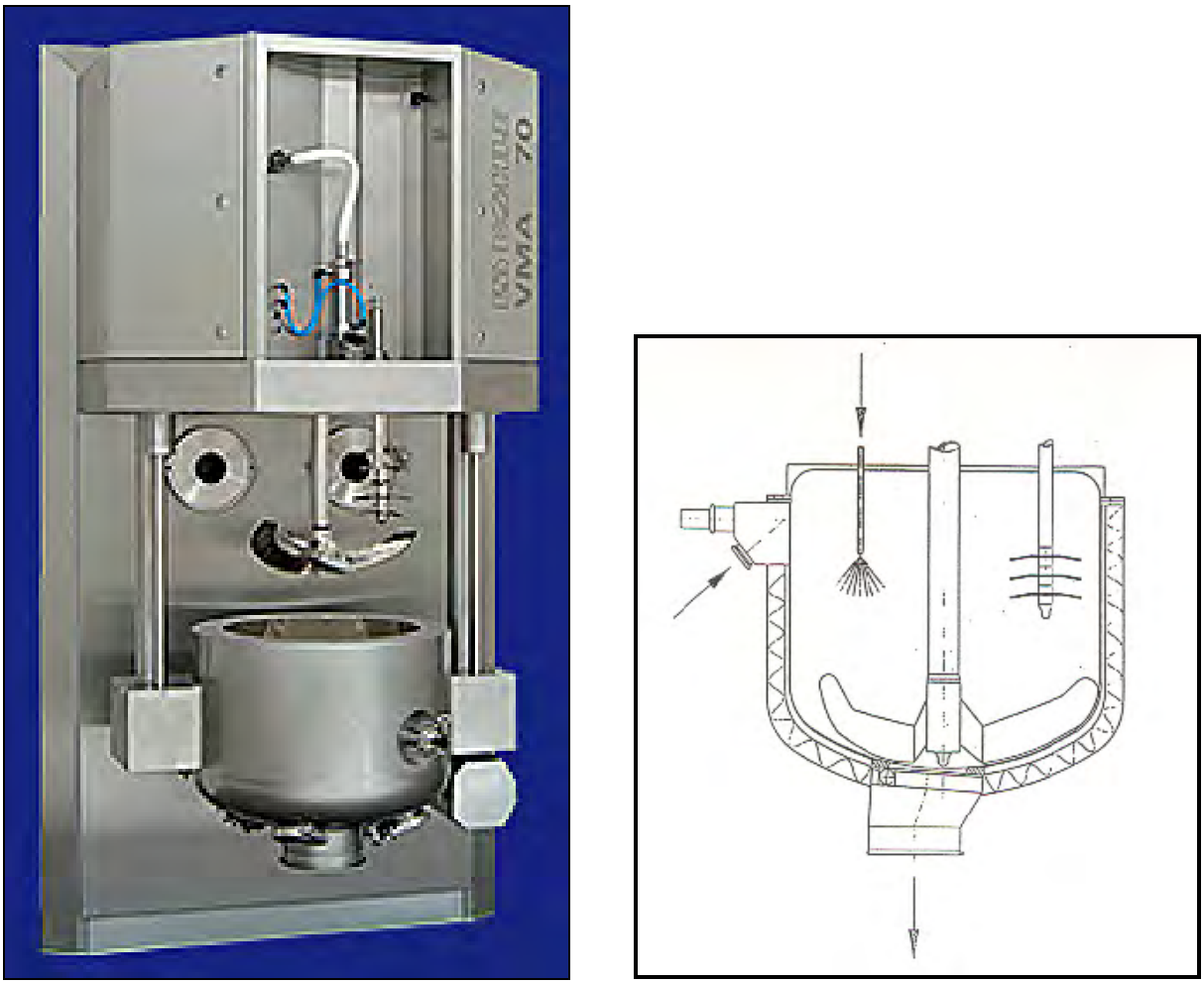


Abb. 3.2.2: Single-Pot-Granulator VMA 70 (links), schematischer Aufbau VMA70 (rechts)

3.2.2 Tablettierung

3.2.2.1 Tablettierung (Flexitab)

Die Tablettierung erfolgt mit einer Tablettenpresse Flexitab (Röltgen, Deutschland), einer pneumohydraulischen Einzelhub-Tablettenpresse.

Der pneumatische Antrieb ist für Bewegungen des Unterstempels, des Oberstempels (bis zu 7 kN Presskraft) sowie des Füllschuhs zuständig. Bei Presskräften ab 7 kN kommt der hydraulische Antrieb zum Einsatz. Im Vergleich zu herkömmlichen Exzenter- und Rundläuferpressen, ist die Presskraft hierbei unabhängig von der Tablettenmasse. Die eingestellte Presskraft wird ohne Rücksichtsnahme auf die Tablettenmasse aufgebracht.
Die Flexitab wird über ein Software-Programm gesteuert. Im manuellen Modus werden alle Einzelschritte eines Tablettierablaufs durch den Anwender getätigt. Im Serienmodus erfolgt der gesamte Tablettierprozeß vollautomatisch. Somit lassen sich Kleinchargen für Forschungszwecke schnell realisieren.

Die Ober- und Unterstempel sind mit Dehnungsmessstreifen instrumentiert. Genaue Aussagen über Presskraft-Zeit- oder Presskraft-Weg-Profile sind somit möglich.
Auch die Einsetzbarkeit verschiedenster Matrizen- und Tablettenformate ist für die pharmazeutische Forschung von Bedeutung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Flexitab aufgrund ihrer Funktionsvielfältigkeit sehr gut für Forschungsarbeiten geeignet ist.

In dieser Arbeit wurde der Serienmodus verwendet. Die Befüllung der Matrize erfolgt mithilfe eines Füllschuhs. Da keine Entmischungstendenzen zu erwarten sind, wurden je zehn Tabletten bei sechs unterschiedlichen Presskräften (5-30 kN) aufeinander folgend hergestellt. Abhängig vom Fließvermögen der Substanz kann bei der Befüllung der Matrize eine Rüttelintensität des Füllschuhs von 90 % eingestellt werden. Die Unterstempeleintauchtiefe beträgt 7 mm. Eine biplane Matrize mit einem Durchmesser von 10 mm wurde ausgewählt.

3.2.2.2 Tablettierbarkeit

Die Tablettierbarkeit einer Substanz wird durch das Ausmaß der mechanischen Festigkeit in Abhängigkeit des Pressdrucks beschrieben. In dieser Arbeit wird die Tensile strength gegen den Pressdruck graphisch aufgetragen.

3.2.2.3 Kompaktibilität

Die Kompaktibilität wird durch die mechanische Festigkeit in Abhängigkeit der relativen Dichte dargestellt.

3.2.2.4 Kompressibilität

Die sich bei einer Druckänderung ΔP einstellende relative Volumenänderung ΔV/V ist als Kompressibilität k definiert (Gl. 3.2.1).

Gl. 3.2.1 $k = \Delta V/V * \Delta P$

k : Kompressibilität [Pa^{-1}]
ΔV/V : Relative Volumenänderung [%]
ΔP : Druckänderung [Pa]

3.2.3 Charakterisierung der Tabletten

3.2.3.1 Tablettengeometrie

Die Messung der Dicke und Durchmesser der Tabletten erfolgt mithilfe eines Messgerätes Mitutoyo ID-C 543-250B (Neuss, Deutschland). Die Messungen weisen eine Abweichung von ±0,01 mm auf.

3.2.3.2 Bruchfestigkeit und Tensile strength

Der Bruchfestigkeitstest wurde erstmals 1968 von Fell und Newton [48] in der Pharmazie an Tabletten eingeführt und näher untersucht. Dieser Test wird nun routinemäßig in der Forschung und Industrie angewendet.
Die mechanische Festigkeit der Tabletten (n=10) werden 24 Stunden nach dem Tablettieren mit dem Bruchfestigkeitstester TBH 210TD (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Das Gerät besteht aus einer stationären und einer mobilen Bruchbacke. Der mobile Bruchbacken schiebt sich so lange in Richtung des stationären Bruchbackens, vor der sich die Tablette befindet, vor, bis die Tablette bricht (Abb.3.2.3). Die dabei angewendete Kraft, ausgedrückt in der Einheit Newton, wird registriert. Die bestimmte diametrale Bruchfestigkeit ist formatabhängig und somit wenig aussagekräftig. Um eine unabhängige und vergleichbare Größe zu erhalten wird die Bruchfestigkeit durch Division durch die Tablettenfläche normiert (Gl.3.2.2). Die dabei erhaltene oberflächenbezogene Bruchfestigkeit wird als „Tensile strength“ bezeichnet [49].

Gl. 3.2.2 $TS = 2F / \pi\, d\, h$

TS	Tensile strength [N/mm^2]
F	diametrale Bruchfestigkeit [N]
d	Durchmesser der Tablette [mm]
h	Höhe der Tablette [mm]

Abb. 3.2.3: Bruchfestigkeitstester [117]

3.2.3.3 Scheinbare und relative Tablettendichte

Zur Berechnung der scheinbaren und relativen Tablettendichte wurde zuerst die Masse der Tabletten (n=10) nach Entstauben bestimmt. Mit einer Mikrometerschraube wurden die Dicke und der Durchmesser der Tabletten abgemessen. Mit der Gl.3.2.3 wurde anschließend die scheinbare und relative Dichte berechnet.

Gl. 3.2.3

$$\rho_{schein} = m / V_{schein} \quad ; \quad V_{schein} = \pi r^2 h$$

$$\rho_{rel} = \rho_{schein} / \rho_{wahr}$$

ρ_{schein}	scheinbare Tablettendichte [g/cm^3]
ρ_{rel}	relative Tablettendichte
ρ_{wahr}	Partikeldichte [g/cm^3] (wahre Pulverdichte)
V_{schein}	scheinbares Volumen der Tablette [cm^3]
m	Masse der Tablette [g]
r	Radius der Tablette [cm]
h	Dicke der Tablette [cm]

3.2.3.4 Porosität

Die Porosität stellt das Verhältnis von Hohlraumvolumen zu Gesamtvolumen einer Tablette dar. Sie hat großen Einfluss auf die Benetzbarkeit und Zerfall der Tablette. Die Berechnung der Porosität ε der Tablette erfolgt nach der Gl.3.2.4:

Gl. 3.2.4

$$\varepsilon\,[\%] = (1 - \rho_{schein} / \rho_{wahr}) * 100\,\%$$

$$= (1 - \rho_{rel}) * 100$$

3.2.3.5 Presskraft und Pressdruck

Mit dem Pressdruck wird eine bestimmte mechanische Festigkeit der Tablette angestrebt. Bei zu hohem Pressdruck treten jedoch unerwünschte Effekte auf. Beispielsweise kommt es zum langsamen Zerfall der Tablette, was gleichzeitig die Wirkstofffreisetzung verlangsamt. Außerdem kommt es bei hohem Pressdruck leicht zur Deckelneigung der Tabletten [51]. Die Ermittlung des optimalen Pressdrucks ist daher von großer Bedeutung.

Die Angabe der eingestellten Presskraft F bei der Tablettierung ist zum Vergleich von unterschiedlichen Tablettenformaten ungeeignet. Üblicherweise wird der Pressdruck P durch Normierung der Presskraft über die Querschnittsfläche A der Tablette angegeben. In der Praxis hat sich die Querschnittsfläche des biplanen Tablettenformats etabliert [52]. In dieser Arbeit wird der Pressdruck der runden Tabletten wie in Gleichung 3.2.5 berechnet.

Gl. 3.2.5 $$P = 4\,F / A = 4\,F / \pi\,d^2$$

P	Pressdruck [MPa]
F	Presskraft [N]
d	Tablettendurchmesser [mm]

3.2.3.6 Friabilität

Die Bestimmung des Abriebs ist eine ergänzende Messung zur Festigkeitsbestimmung von Tabletten (Abb. 3.2.4). Die Prüfung wird gemäß EuAB Monographie-Nr. 2.9.7 durchgeführt [35]. Die Probe entspricht der Bestimmung, wenn der geforderte Masseverlust von 1 % nicht überschritten wird. Entspricht die Probe nicht den Anforderungen, werden weitere zwei Messungen unternommen und der Mittelwert aus den drei Bestimmungen ermittelt.

Für die Prüfung wurden 20 Tabletten entstaubt, gewogen und in die Trommel gegeben. Die Trommel wird 100 Mal gedreht. Die Drehgeschwindigkeit beträgt 25 rpm. Die Tabletten werden aus der Trommel entnommen, entstaubt und wieder genau gewogen.

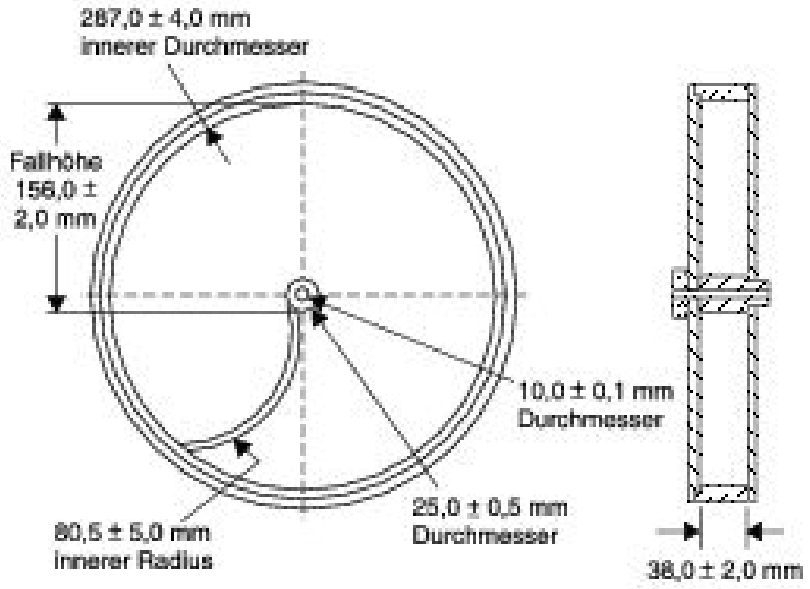


Abb. 3.2.4: Friabilitätsprüfgerät [35]

3.2.3.7 Freisetzung

Das Freisetzungsprofil ist eine bedeutende Charakteristik für jede Tablette. Es zeigt an, mit welcher Geschwindigkeit die Tablette den Wirkstoff frei gibt und dieser systemisch vom Körper resorbiert wird.

Die Freisetzungsuntersuchungen nach EuAB Monographie-Nr. 2.9.3 wurden an dem Blattrührer-Freisetzungsgerät PTW S der Firma Pharma Test Apparatebau GmbH (Deutschland) durchgeführt. Je Charge wurden 6 Tabletten untersucht. Eine 0,1 N HCl-Lösung diente als Freisetzungsmedium. Das Freisetzungsmedium wird während der gesamten Messung bei 37 °C gehalten. Die Blattrührer drehen mit einer Geschwindigkeit von 50 rpm. Mit einer Pumpeinheit (IPN, Ismatec (Deutschland)) wird alle 5 min automatisch eine Probe entnommen und mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/min in eine 10 mm Durchflussküvette überführt. Mit einem UV-Photometer (Lambda 12, Firma Perkin Elmer (Deutschland)) wird das Medium vermessen. Die eingestellte Wellenlänge entspricht stets dem Absorptionsmaximum des entsprechenden Stoffes. Das Datenerfassungssystem UV Winlab von Perkin Elmer wird zur Ergebnisauswertung genutzt. Die Dauer der Messung ist abhängig von der untersuchten Formulierung (Abb.3.2.5).

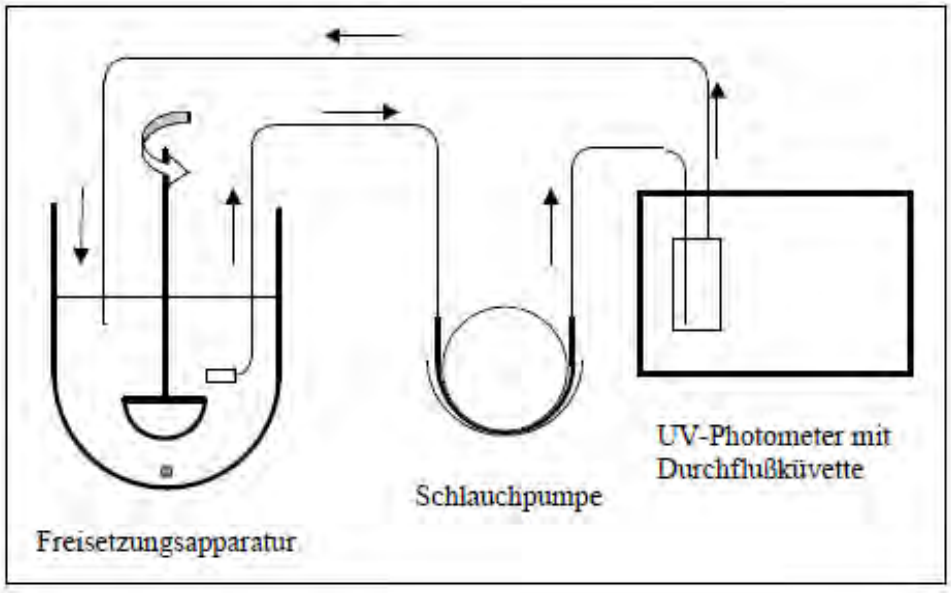


Abb. 3.2.5: Aufbau der Freisetzung [50]

3.2.3.8 Zerfall

Bei dieser Prüfung bedeutet der „Zerfall“ nicht die vollständige Auflösung der Tablette. Laut EuAB Monographie-Nr. 2.9.1 ist der vollständige Zerfall erreicht, wenn der Tablettenrückstand keinen fühlbaren Kern enthält [35]. Für nicht überzogene Tabletten fordert das EuAB eine Zerfallszeit von maximal 15 Minuten. Die Tabletten entsprechen der Prüfung wenn alle 6 Prüflinge innerhalb dieser Zeit zerfallen. Ansonsten wird die Prüfung ohne Anwendung der beschwerenden Scheiben mit 6 weiteren Tabletten wiederholt.
Der Zerfallstester ZT 72 von der Firma Erweka besteht aus einem starren Gestell mit Siebboden, wo die Tabletten sich in beidseitig offenen durchsichtigen Prüfröhrchen befinden und ggf. mit einer Scheibe am Aufschwimmen gehindert gelegt. Das Gestell taucht durch Auf- und Abbewegungen mit einer Geschwindigkeit von 30 Hüben pro Minute in ein Medium ein. Hierbei verwendetes Auflösungsmedium ist demineralisiertes Wasser. Das Medium wird während der Prüfung auf 37 °C gehalten (Abb. 3.2.6).

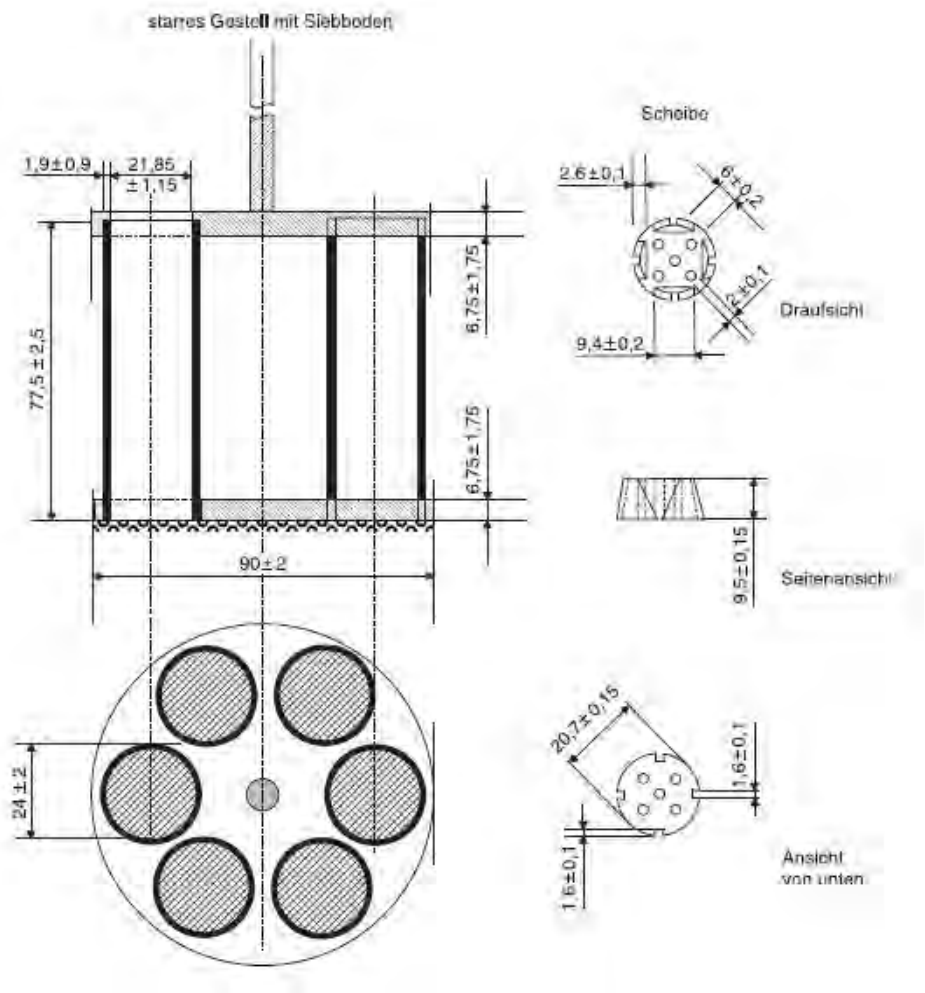


Abb. 3.2.6: Zerfallsapparatur [35]

3.2.4 Dichtebestimmung

3.2.4.1 Schütt-/ Stampfdichte

Die Schüttdichte und die Stampfdichte gehören zu den Bulkdichten (Abb. 3.2.7). Hierbei werden sämtliche Hohlräume, wie inter- als auch intrapartikulären Hohlräume, einbezogen. Sowohl die Schütt- als auch die Stampfdichte spielt bei der Tablettierung eine wichtige Rolle.

Das Stampfvolumeter von der Firma Engelmann AG (Ludwigshafen) wurde eingesetzt. In einen trockenen 250 ml Messzylinder werden 100,0 g (bzw. ein Schüttvolumen zwischen 50 und 250 ml) der Ausgangsubstanz bzw. das Granulat gefüllt. Die genaue Einwaage m und das Schüttvolumen V_0 werden notiert. Stampfbewegungen von 3 mm Höhe und einer Geschwindigkeit von 250 Stampfbewegungen pro Minute werden erzeugt. Die Stampfvolumina V_{10}, V_{500} und V_{1250} werden mit einer Genauigkeit von ±1 ml abgelesen. Ist die Volumendifferenz zwischen V_{500} und V_{1250} größer als 2 ml, so werden erneut 1250 Stampfbewegungen durchgeführt und V_{2500} abgelesen.

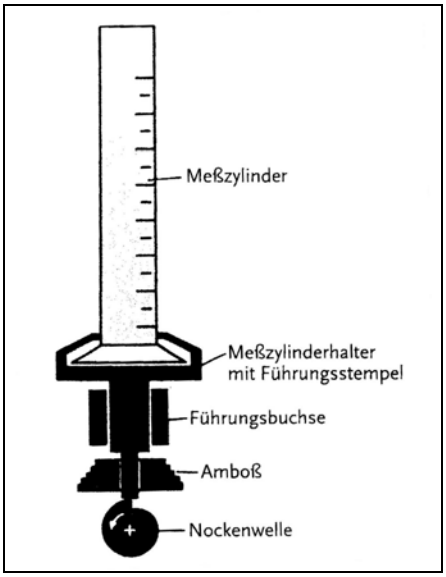


Abb. 3.2.7: Stampfvolumeter

Die ermittelten Volumina werden für die Berechnung der Schütt- und Stampfdichte in folgende Gleichungen eingesetzt (Gl. 3.2.6; 3.2.7).

Gl. 3.2.6 Schüttdichte: $\rho_{\text{Schüttgut}}$ [g/ml] = m / V_0

Gl. 3.2.7 Stampfdichte: $\rho_{\text{gestampft}}$ [g/ml] = m / V_{1250} oder m / V_{2500}

3.2.4.2 Partikeldichte

Die Bestimmung der Partikeldichte erfolgt mit Hilfe eines Gaspyknometers (Ultrapycnometer 1000T, Quantachrome, Odelzhausen). Das Prinzip der Messung basiert auf das Boyle-Mariott'schen Gesetz. Das Gesetz sagt aus, dass der Druck idealer Gase bei gleich bleibender Temperatur T und gleich bleibender Stoffmenge n umgekehrt proportional zum Volumen ist (Gl. 3.2.8).

Gl. 3.2.8

$$p \sim \frac{1}{V} \qquad p \cdot V = \text{const} \qquad \frac{p_1}{V_2} = \frac{p_2}{V_1} \qquad \text{T=const; n=const}$$

Aufgrund des hohen Eindringvermögens von Helium in offenen Poren bis zu 0,1 nm, wird dies als Messgas verwendet. Geschlossene Poren werden hierbei nicht berücksichtigt. Die Apparatur besteht aus einer Mess- und Expansionskammer. Bei Vorliegen einer Substanz, wird Gas aus der Messkammer verdrängt. Diese Volumendifferenz V wird von der Expansionskammer registriert. Das Volumen der Substanz ist somit äquivalent zum Volumen des verdrängten Gases. Die folgende Abbildung stellt das Prinzip der Messung schematisch dar (Abb. 3.2.8).

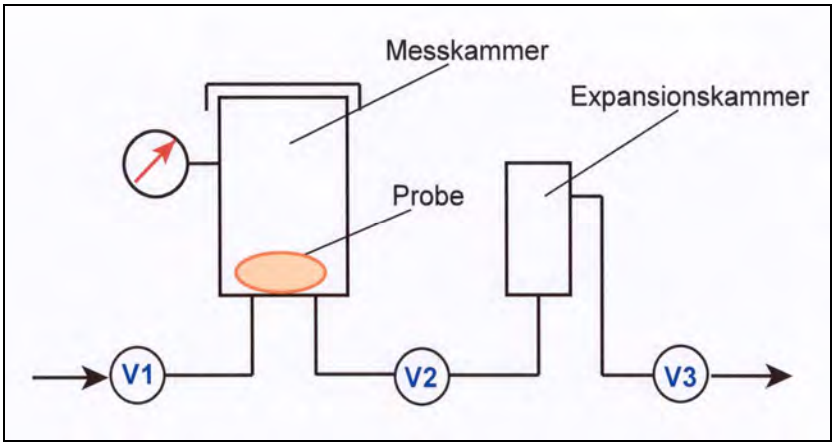


Abb. 3.2.8: Prinzip eines Gaspyknometers

Die Messung wird bei 20 °C durchgeführt. Durch Temperierung der Messzellen wird die Temperatur mit einer Genauigkeit von ±1 °C konstant gehalten. Nach der Bestimmung des Leervolumens der Messzelle wird die Apparatur mit einer Referenz (Metallkugeln bekannter Volumina) kalibriert. Danach folgt die Messung der Probe. Dabei wird die Messzelle zu 80 % mit der Probe gefüllt. Die genaue Einwaage m wird notiert. Zu Beginn jeder Messung wird die Messzelle mit Helium entgast, um die Restfeuchte zu entfernen. Anschließend erfolgen 10 hintereinander geschalteten Messungen, wobei die letzten 3 Messungen zur Mittelwertberechnung herangezogen werden. Die Partikeldichte lässt sich wie folgt berechnen (Gl. 3.2.9):

Gl. 3.2.9 Partikeldichte [g/cm^3] = m / V

3.2.5 Bestimmung des Fließverhaltens

Die Berechnung des Kompressibilitätsindexes und des Hausner-Faktors ist eine einfache mathematische Methode zur Vorhersage des Fließverhaltens von Substanzen. Für die Berechnung werden das Schüttvolumen und das endgültige Stampfvolumen bestimmt (s. 3.2.4.1). Es wird wie folgt berechnet (Gl. 3.2.10; 3.2.11):

Gl. 3.2.10 $$\text{Kompressibilitätsindex} = 100 * ((V_0 - V_{1250}) / V_0)$$

$$\text{bzw.} \quad 100 * ((\rho_{\text{gestampft}} - \rho_{\text{Schüttgut}}) / \rho_{\text{gestampft}})$$

Gl. 3.2.11 $$\text{Hausner-Faktor} = V_0 / V_{1250} \quad \text{bzw.} \quad \rho_{\text{gestampft}} / \rho_{\text{Schüttgut}}$$

Die Einteilung des Fließverhaltens nach *Carr* [36] wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Tab. 3.2.1).

Kompressibilitäts-index (%)	Fließverhalten	Hausner-Faktor
1 – 10	ausgezeichnet	1,00 – 1,11
11 – 15	gut	1,12 – 1,18
16 – 20	zufriedenstellend	1,19 – 1,25
21 – 25	mäßig	1,26 – 1,34
26 – 31	schlecht	1,35 – 1,45
32 – 37	sehr schlecht	1,46 – 1,59
> 38	ungenügend	> 1,60

Tab. 3.2.1: Einteilung des Fließverhaltens

3.2.6 Bestimmung der Partikelgrößenverteilung

3.2.6.1 Laserdiffraktometrie

Die Laserdiffraktometrie wird zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung der Ausgangssubstanzen verwendet. Hierbei handelt es sich um das Laserbeugungsspektrometer HELOS (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland). Die Laserdiffraktometrie basiert auf der Auswertung der Beugungsmuster eines Laserstrahls. Die Probe wird mit Hilfe einer Druckluftdispergiereinheit RODOS horizontal zum Strahlengang des Lasers gebracht. Mit einem Druck von 1 bar wurde dispergiert. Dabei werden Agglomerate zerstört, um nur die Primärpartikel erfassen zu können. Je nach Partikelgröße wird der Laserstrahl mit unterschiedlichen Winkeln gebeugt. Kleine Partikel verursachen große, große Partikel kleine Beugungswinkel. Die Intensitäten und Beugungswinkel der jeweiligen gebeugten Strahlen werden durch einen Multielementphotodetektor erfasst, wobei die Intensität proportional zur zweiten Potenz des Partikeldurchmessers ist. Die Daten werden als Summen- oder Dichteverteilung in einem Diagramm dargestellt. Den schematischen Aufbau eines Laserdiffraktometers zeigt Abbildung 3.2.9.

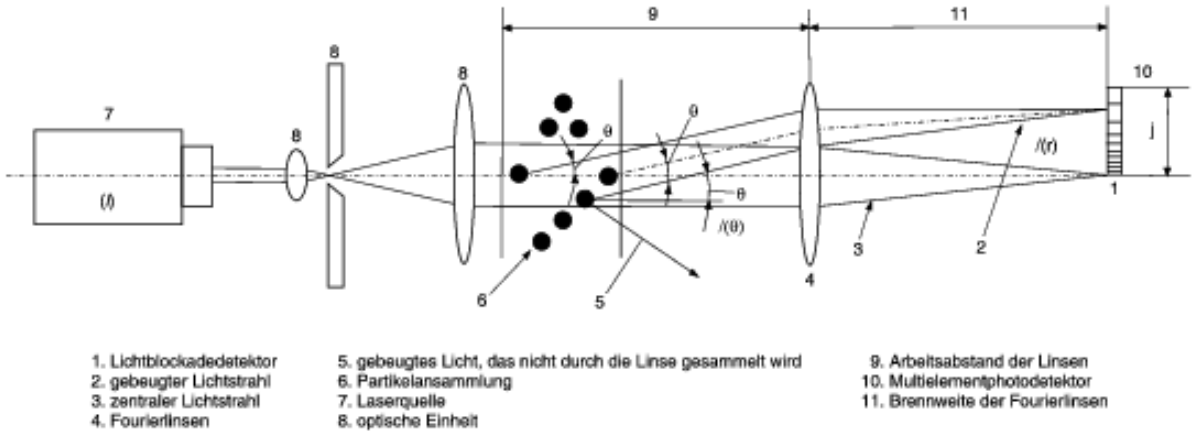


Abb. 3.2.9: Laserdiffraktometer [35]

3.2.6.2 Siebanalyse

Zur Klassifizierung der Granulatgröße wird in dieser Arbeit das analytische Sieben mittels Siebturm (AS200, Retsch, Haan, Deutschland) verwendet. Das mechanische Sieben ist im pharmazeutischen Bereich die Methode der Wahl, wenn mindestens 80 % der Partikel größer als 75 µm sind. Die einzelnen Leermassen der Analysensiebe werden zu Beginn der Messung bestimmt. Dann werden die Siebe mit abnehmendem Lichter Maschenweite aufeinander gestapelt. Ungefähr 80 g Probe werden analytisch eingewogen und auf das oberste Sieb gegeben. Das Rüttelgerät wird auf 20 % Rüttelintensität eingestellt und 20 min lang gerüttelt. Nach Beendigung des Rüttelvorgangs werden die einzelnen Siebe mit den darauf befindlichen Probenrückständen gewogen. Die Summe der Rückstände darf nicht mehr als 5 % von der ursprünglichen Einwaage abweichen. Das Ergebnis wird als Summen- und Dichteverteilung im Diagramm dargestellt.

3.2.7 Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt mit der BET-Methode. Diese Methode wurde nach *Brunnauer, Emmett* und *Teller* benannt. Sie basiert auf der monomolekularen Belegung einer Feststoffoberfläche mit Gasmolekülen. Bei dem Adsorptionsvorgang handelt es sich hierbei um Physisorption, d.h. dass die Bindung auf Van-der-Waals-Wechselwirkungen beruht. Definitionsgemäß nennt man den Feststoff, der das Gas aufnimmt, Adsorbens. Das Gas, meistens das Inertgas Stickstoff, wird als Adsorptiv bezeichnet. Der Komplex aus beiden wird als Adsorbat bezeichnet (Abb. 3.2.10).

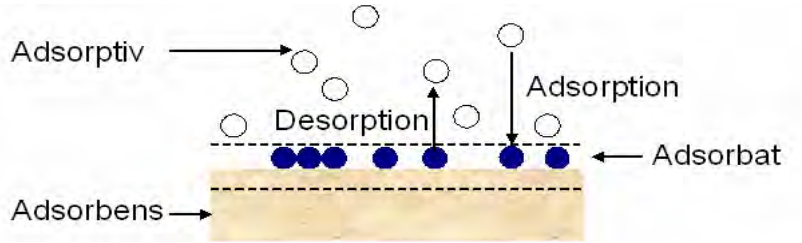


Abb. 3.2.10: Adsorptions- bzw. Desorptionsvorgänge

Die Adsorption läuft bei hohen Drücken und niedrigen Temperaturen bevorzugt ab, die Desorption dagegen bei niedrigen Drücken und hohen Temperaturen. Bei konstanter Temperatur steht die adsorbierte Gasmenge in Abhängigkeit zum relativen Druck. Der relative Druck P/P_0 ist das Verhältnis von eingestelltem Druck zum Sättigungsdampfdruck des Gases. Diagramme, die diese Abhängigkeit zwischen Gasmenge und Druck graphisch darstellen, werden als Sorptionsisothermen bezeichnet. Zu Beginn bildet sich eine Monoschicht (Abb. 3.2.11 a), bei weiterer Erhöhung des relativen Druckes eine Multischicht auf der Feststoffoberfläche (Abb. 3.2.11 b) aus. In folgender Abbildung wird dies schematisch verdeutlicht.

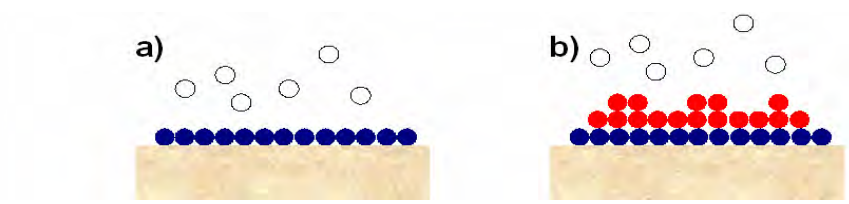


Abb. 3.2.11: Monoschicht (a), Multischicht (b) während der Adsorption

Die Sorptionsisothermen geben neben der spezifischen Oberfläche auch Hinweise zur Affinität des Gases zum Feststoff. Sechs Sorptionsisothermen lassen sich unterscheiden, wobei Typ II die am häufigsten vorkommenden Isotherme ist (Abb. 3.2.12). Typ III und V zeigen Sorbentien mit sehr geringer Affinität zum Adsorptiv. Dem gegenüber stellt Typ I Sorbentien mit starker Affinität zum Sorptiv dar. Typ IV, V und VI kennzeichnen durch die Stufenadsorptionen die Anwesenheit von Mesoporen im Adsorbens, wobei Typ VI sehr selten vorkommt.

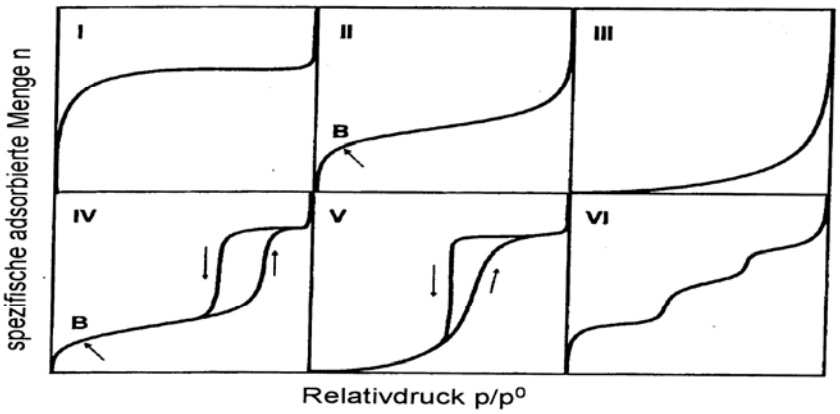


Abb. 3.2.12: Sorptionsisotherme

Zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche wurde die Apparatur Quantasorb® (Quantachrome, USA) verwendet. Die Probe wird in ein Proberöhrchen eingewogen und 30 min lang entgast. Dabei werden Fremdgase und –dämpfe, die sich auf der Oberfläche der Probe befinden, entfernt. Nach Einbringen der Probe in die Messzelle wird die Probe mit der mobilen Phase gespült. Die mobile Phase ist eine Gasmischung bekannter Zusammensetzung, bestehend aus dem Prüfgas Stickstoff und dem Trägergas Helium. Durch Abkühlen der Probe mit flüssigem Stickstoff findet die Adsorption vom gasförmigen Stickstoff an der Feststoffoberfläche statt. Nach Entnahme des Kühlmittels erfolgt die Desorption. Die desorbierte Gasmenge wird mit einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor detektiert und als Desorptionspeak aufgezeichnet. Zur Kalibrierung wird eine bekannte Prüfgasmenge in das System eingespritzt, die eine ähnliche (±0,5 %) Peakfläche besitzt wie die des Probenpeaks. Bei der Mehrpunktmethode wird die Probe mit drei Gasmischungen gemessen, deren relative Drücke P/P_0 zwischen 0,05 und 0,30 liegen. Die erhaltenen Messdaten werden in die BET-Gleichung (Gl. 3.2.12) eingesetzt und als lineare Gleichung gegen den relativen Druck P/P_0 graphisch dargestellt. V_m läßt sich nach Gleichung. 3.2.13 und C nach Gleichung 3.2.14 berechnen. Die spezifische Oberfläche lässt sich letztendlich mit Gleichung 3.2.15 ausrechnen.

$$\frac{1}{\left[V_a\left(\frac{P_0}{P}-1\right)\right]} = \frac{C-1}{V_m C}\cdot\frac{P}{P_0}+\frac{1}{V_m C}$$

Gl. 3.2.12

P Partialdruck des Prüfgases in Pascal im Gleichgewicht mit der Oberfläche bei 77,4 K (Siedepunkt von flüssigem Stickstoff)

P_0 Sättigungsdruck des Prüfgases in Pascal

V_a Volumen des adsorbierten Gases in Millilitern unter Normal-Temperatur- und Normal-Druckbedingungen (273,15 K und Atmosphärendruck ($1{,}013*10^5$ Pa))

V_m Volumen des adsorbieten Gases in Millilitern, das unter Normal-Temperatur- und Normal-Druckbedingungen eine monomolekulare Schicht an der Oberfläche der Pulverprobe bildet.

C Konstante ohne Dimension, in der die Enthalpie der Gasadsorption auf der Oberfläche der Pulverprobe enthalten ist.

Gl. 3.2.13 V_m = 1/(Steigung+Ordinatenabschnitt)

Gl. 3.2.14 C = (Steigung/Ordinatenabschnitt)+1

$$S = \frac{V_m \cdot N \cdot a}{m \cdot 22\,400}$$

Gl. 3.2.15

N Avogadro-Konstante ($6{,}022*10^{23}$ mol^{-1})

a effektive Querschnittsfläche eines adsorbierten Prüfgasmoleküls in Quadratmetern (0,162 nm^2 für Stickstoff)

m Einwaage des Pulvers in Gramm

22400 Volumen in Millilitern, welches 1 Mol des Prüfgases unter Normal-Temperatur- und Normal-Druckbedingungen einnimmt (unter Berücksichtigung einer möglichen, geringfügigen Abweichung von den Idealbedingungen)

3.2.8 Bestimmung der Feuchte

3.2.8.1 Thermogravimetrische Analyse

Bei der Thermogravimetrie wird die Massenänderung der Probe in Abhängigkeit von der Temperatur bzw. Zeit gemessen. Die Massenänderungen treten aufgrund von physikalischen und chemischen Prozesse während der Temperierung auf. Erkenntnisse über Zersetzungen, Verdampfung, oxidative Prozesse sowie magnetische und elektrische Umwandlungen werden somit ermöglicht [116]. Der schematische Aufbau einer horizontalen Thermowaage ist in Abb. 3.2.13 abgebildet.

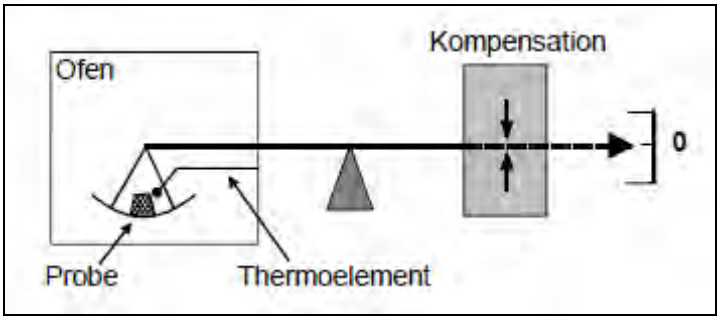


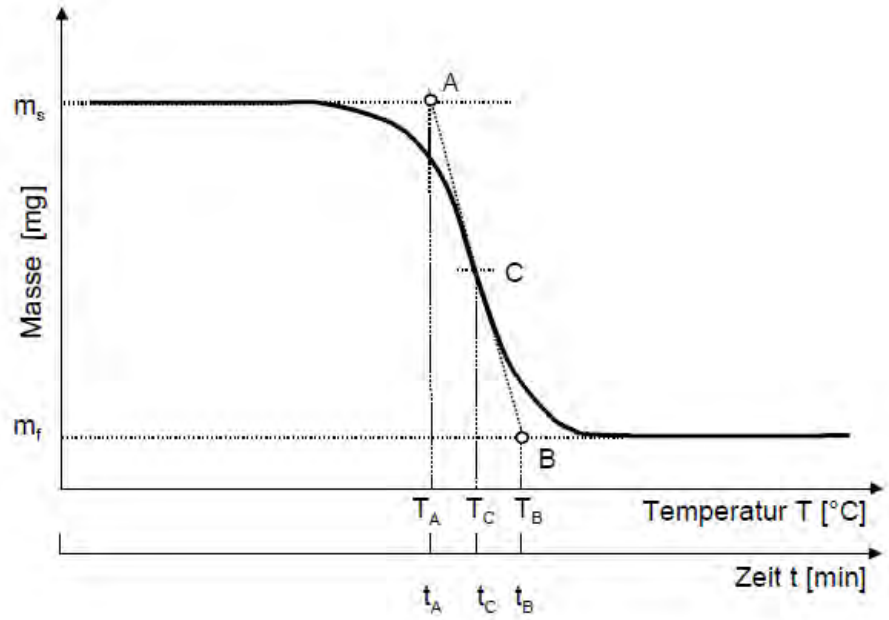
Abb. 3.2.13: Schematischer Aufbau einer horizontalen Thermowaage

Eine Probe von etwa 1 bis 3 mg Masse wird in einem Platinprobenbehälter eingewogen. Zum Spülen des Probenraums wird das inerte Spülgas Stickstoff verwendet. Die Flußrate des Spülgases beträgt 10 ml/min. Die Aufzeichnung der Messdaten starten bei 60 °C und endet bei 150 °C. Der Anstieg der Temperatur beträgt 3 °C/min. Die Massenänderung der Probe wird relativ in %, bezogen auf die Ausgangsmasse, über der Temperatur aufgetragen. Die Massenänderung in % M_L, ergibt sich aus der Anfangsmasse m_s und der Endmasse m_f nach Erreichen der Endtemperatur (Gl. 3.2.16).

$$M_L = \frac{m_s - m_f}{m_s} \times 100 \quad [\%]$$

Gl. 3.2.16

Die Anfangs- und Endmassen lassen sich graphisch nach Abbildung 3.2.14 ermitteln.



A Anfangspunkt:
Schnittpunkt der Extrapolationsmasse mit der Tangente an der Kurve.

B Endpunkt:
Schnittpunkt der Extrapolationsgeraden für die Endmasse mit der Tangente an der Kurve.

C Mittelpunkt:
Schnittpunkt der Tangente durch den Mittelpunkt zwischen A und B.

T_A/t_A Temperatur/Zeit beim Anfangspunkt

T_B/t_B Temperatur/Zeit beim Endpunkt

T_C/t_C Temperatur/Zeit beim Mittelpunkt

m_s Masse vor dem Aufheizen

m_f Masse nach Erreichen der Endtemperatur

Abb. 3.2.14: Auswertung der Messkurve mit einstufiger Massenabnahme

3.2.8.2 Halogen-Feuchtigkeitsmessgerät

Mit dem Halogen-Feuchtigkeitsmessgerät HB43 (Mettler Toledo, Deutschland) wurde die Feuchte der Granulatproben bestimmt. Hierbei handelt es sich um eine thermogravimetrische Feuchtegehaltsbestimmung (Abb. 3.2.15). Für die Bestimmung werden ungefähr 2 g Probe verwendet und eine Trocknungstemperatur von 100 °C gewählt. Der ringförmig angeordnete Halogenstrahler ermöglicht eine schnelle gleichmäßige Probenerwärmung ohne Vorwärmphase. Der Feuchtigkeitsgehalt der Probe wird durch den Masseverlust beschrieben. Die Trocknung wird beendet, wenn sich die Masse der Probe innerhalb von 90 s nicht um mehr als 1 mg verändert. Die Genauigkeit beträgt 0,01 %.

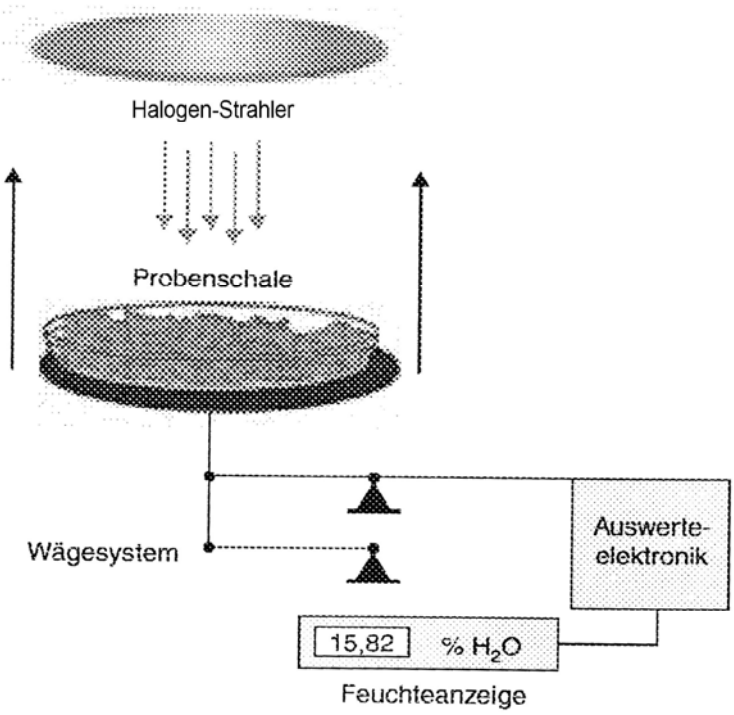


Abb.3.2.15: Feuchtewaage

3.2.9 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Das Rasterelektronenmikroskop (engl.: Scanning Electron Microscop (SEM)) tastet mit Hilfe eines sehr fein gebündelten Elektronenstrahls zeilenweise die Probenoberfläche ab [41]. Das Prinzip der REM ist in Abb. 3.2.16 dargestellt [42]. Als Elektronenquelle dient ein Wolframdraht, der beim Erhitzen ein Primärelektronenstrahl erzeugt. Der Wehneltzylinder fokussiert den durch die Anode beschleunigten Strahl. Durch die Kondensoren erfährt der Strahl eine feine Bündelung. Das XY-Ablenksystem ermöglicht dem Strahl das Abtasten der Probe Punkt für Punkt und Zeile für Zeile. Die Wechselwirkungen der Elektronen mit der Probe werden zu Erzeugung eines Bildes verwendet. Dabei werden die bei Wechselwirkung erzeugten Sekundärelektronen als meistgenutzte Informationsquelle verwendet. Der Sekundärelektronen-Detektor liegt schrägt über der Probe und fängt die Sekundärelektronen auf. Dem Detektor zugewandte Details erscheinen heller als abgewandte. Die Signale vom Detektor werden mit einem Photomultiplier verstärkt und letztendlich als elektrisches Signal auf den Bildschirm übertragen.

Für die untersuchten Proben wurde ein Rasterelektronenmikroskop S-2460N von Hitachi mit einem Sekundärelektronen-Detektor verwendet. Es wurde mit einer Beschleunigungsspannung von 20 kV und 25 mm Probenabstand gearbeitet. Die Proben wurden zuvor mit Gold gesputtert (Sputter Coater Polaron SC7640), um eine gewisse Leitfähigkeit der Probe zu erreichen.

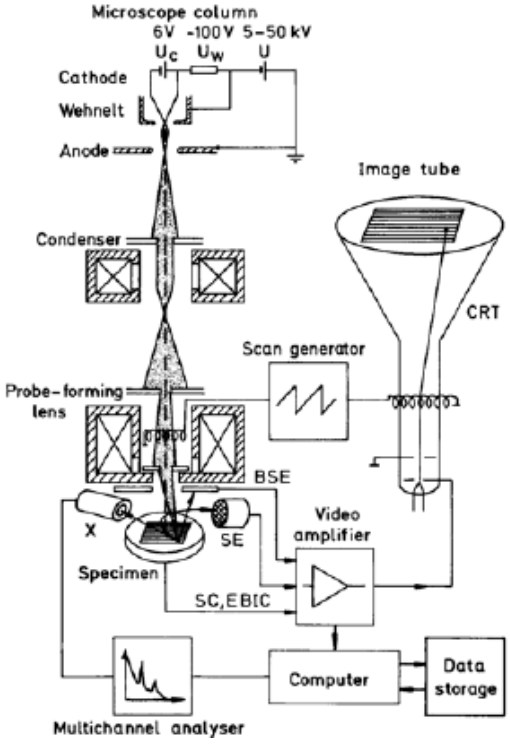


Abb. 3.2.16: Prinzip des SEM

3.2.10 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktometrie wird zur zerstörungsfreien Identifizierung (das Diffraktogramm als „Fingerabdruck“ einer Substanz) und Charakterisierung von Substanzen angewandt. Grundlegendes Prinzip ist die Beugung und Interferenz von Röntgenstrahlung an den periodisch angeordneten Gitteratomen [43]. Beim Auftreffen der Röntgenstrahlen auf die Netzebenen einzelner Kristallgittern werden diese gebrochen. Diese Reflexe werden vom Detektor registriert und können nach der Bragg’schen Beziehung [Abb. 3.2.17, Gl.3.2.17] in Gitternetzabstände umgerechnet werden, die für jedes Mineral charakteristisch sind und damit eine genaue Bestimmung ermöglichen. Im Gegensatz zu amorphen Substanzen, die nur eine diffuse Streuung („Halo“), was im Diffraktogramm als flacher breiter Berg erkennbar ist, zeigen kristalline Stoffe charakteristische Peaks [44].

Für die Untersuchungen wurde ein Röntgendiffraktometer X’Pert Pro MPD System (Panalytical, Almelo, The Netherlands) eingesetzt. Zur Erzeugung der Röntgenstrahlung diente eine Cu-Anode. Es wurde mit einer Spannung von 35 kV, einer Stromstärke von 30 mA bei einer Temperatur von 25 °C gearbeitet. In einem Messbereich von 10°-45° 2 Theta wurde die Messung durchgeführt.

Gl. 3.2.17 $\eta \lambda = 2d \sin(\Theta)$, $l = d \sin(\Theta)$

η	Beugungsordnung
λ	Wellenlänge der Röntgenstrahlung
d	Abstand zwischen parallelen Gitternetzebenen
Θ	Winkel zwischen Röntgenstrahl und Gitterebene

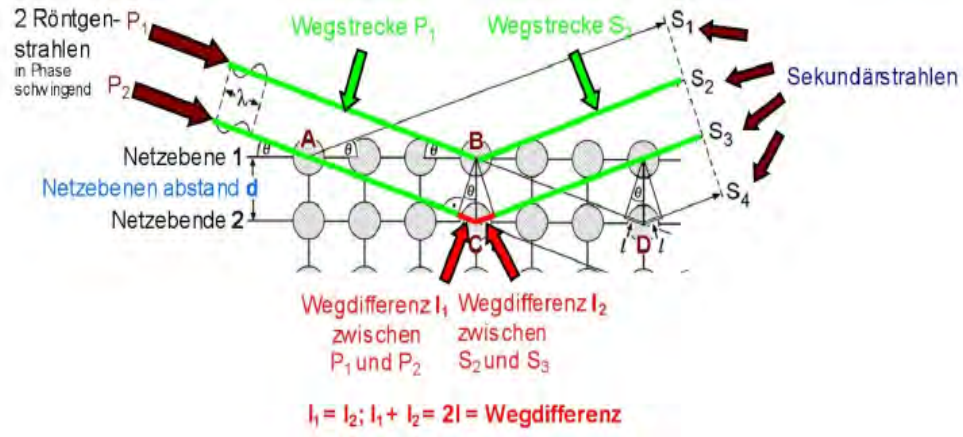


Abb.3.2.17: Prinzip der Röntgendiffraktometrie nach Bragg

3.2.11 Dynamische Dampfsorption (DVS)

Die dynamische Dampfsorption (engl. Dynamic Vapor Sorption) dient zur gravimetrischen Untersuchung von Substanzen in kontrollierter Temperatur- und Feuchteatmosphäre. Der Einfluss des Wassergehalts auf die Substanzeigenschaften ist von entscheidender Bedeutung für die Weiterverarbeitung vieler Substanzen.

Die Wasserdampfsorption setzt sich aus Absorption und Desorption zusammen. Unter dem Begriff Adsorption versteht man die Anlagerung eines Adsorptiv an die Grenzfläche des Adsorbens, wobei ein Adsorbat entsteht (Abb. 3.2.18) [45]. Adsorptionsvorgänge verlaufen im allgemeinen freiwillig und exotherm ab [46]. Bei einer Absorption wird das Adsorptiv ins Innere des Adsorbens aufgenommen. Die Desorption beschreibt die Abgabe des Adsorptivs vom Adsorbens. Dieser Prozess ist jedoch nur mit Energiezufuhr möglich. Die Sorptionsisotherme stellt das Sorptionsverhalten einer Substanz graphisch dar. Sie zeigt den Zusammenhang zwischen dem Wassergehalt (WG) einer Substanz und der relativen Luftfeuchtigkeit (rel.F) der Umgebungsluft bei einer bestimmten Temperatur an (Abb. 3.2.19). Im mittleren Bereich der S-förmigen Isotherme ist mit keinen nachteiligen Veränderungen der Substanz zu rechnen. Die Stabilität ist hier am größten.

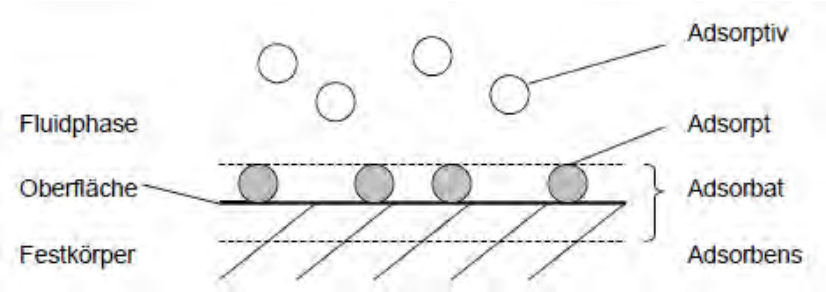


Abb. 3.2.18: Grundbegriffe der Adsorption [45]

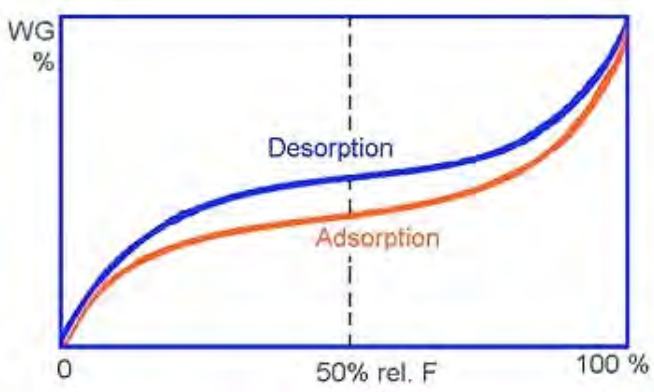


Abb. 3.2.19: Sorptionsisotherme

Die Untersuchungen der Substanzen wurden an einer DVS 1 der Firma Porotec durchgeführt. Die Probe wird in die Ultra-Mikrowaage eingehängt. Die empfindliche Waage ermöglicht die Bestimmung von kleinen Stoffmengen und die Reduzierung der Messdauer. Bei einer konstanten Temperatur von 25 °C durchströmt das mit Wasser beladenem Trägergas Stickstoff die Probenkammer mit einer Flussrate von 200 ml/min. Im Bereich von 0 – 98 % rel. F. wurden die Sorptionsisothermen aufgezeichnet. Ein schematischer Aufbau der DVS ist in Abb. 3.2.20 dargestellt.

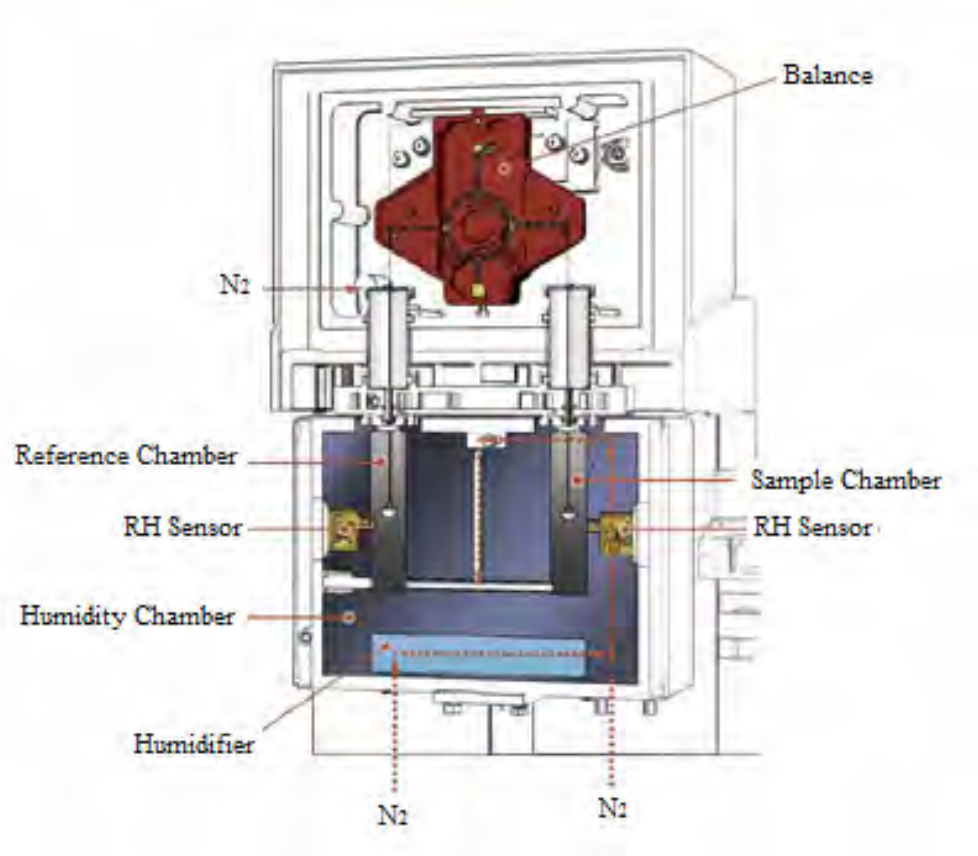


Abb.3.2.20: Schematischer Aufbau der DVS [47]

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Charakterisierung von Calciumcarbonat

Wie bereits in Kapitel 2.4.1 erläutert, existiert Calciumcarbonat in vielen verschiedenen polymorphen Formen. Diese unterscheiden sich sowohl in ihren physikalischen als auch chemischen Eigenschaften.
In diesem Kapitel werden die chemischen und physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Testsubstanzen bestimmt. Die genauen Kenntnisse der Substanzeigenschaften sind von großer Bedeutung für die später durchgeführten Granulationsversuche. Ebenso dienen die Bestimmungen für die Festsetzung der zwei Hauptuntersuchungssubstanzen dieser Arbeit. Die für die Untersuchungen angewandten Methoden sind in Kapitel 3 beschrieben.

4.1.1 Modifikation

Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, existieren fünf kristalline Formen und ein amorpher Form vom Calciumcarbonat. Um die jeweilige Modifikation der Testsubstanzen feststellen zu können, wurde die Methode der Röntgendiffraktometrie angewendet. Die genaue Durchführung der Bestimmung ist in Kapitel 3.2.10 erläutert.

In Abb. 4.1.1 ist das Röntgendiffraktogramm vom Calciumcarbonat Magnesia 442 abgebildet. Ein etwas anders aussehendes Diffraktogramm wurde beim Calciumcarbonat Sturcal F gefunden (Abb.4.1.2). Das Röntgendiffraktogramm des Calciumcarbonates Precarb 400 in Abb. 4.1.3 ist vermutlich die Kombination aus den vorherigen zwei Diffraktogrammen. Die Diffraktogramme der restlichen Calciumcarbonate, die in Kapitel 3.1.1 aufgelistet sind, entsprechen dem von Magnesia 442.

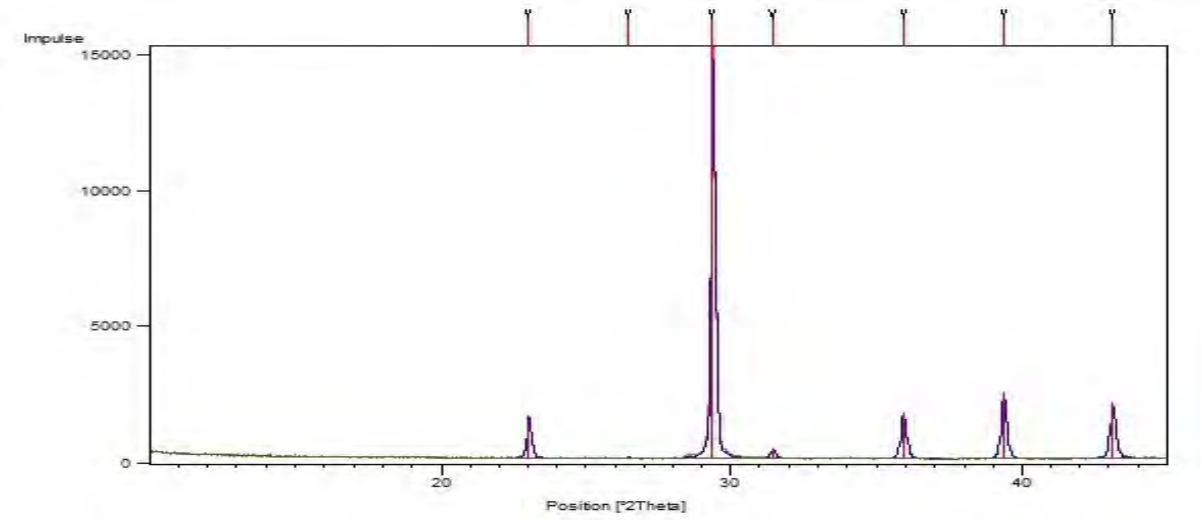


Abb. 4.1.1: Röntgendiffraktogramm von Calciumcarbonat – Magnesia 442

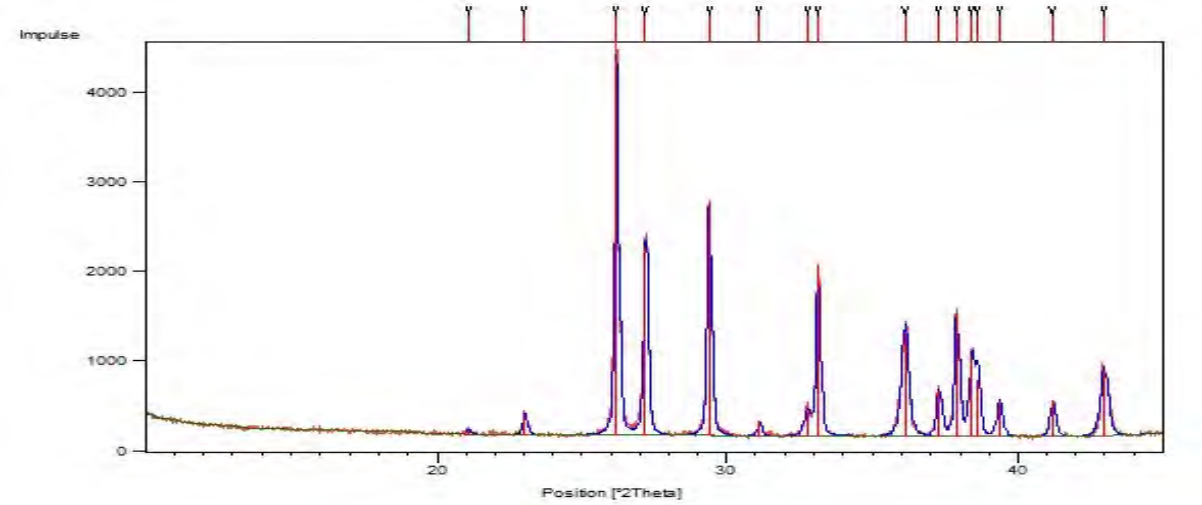


Abb. 4.1.2: Röntgendiffraktogramm von Calciumcarbonat – Sturcal F

–

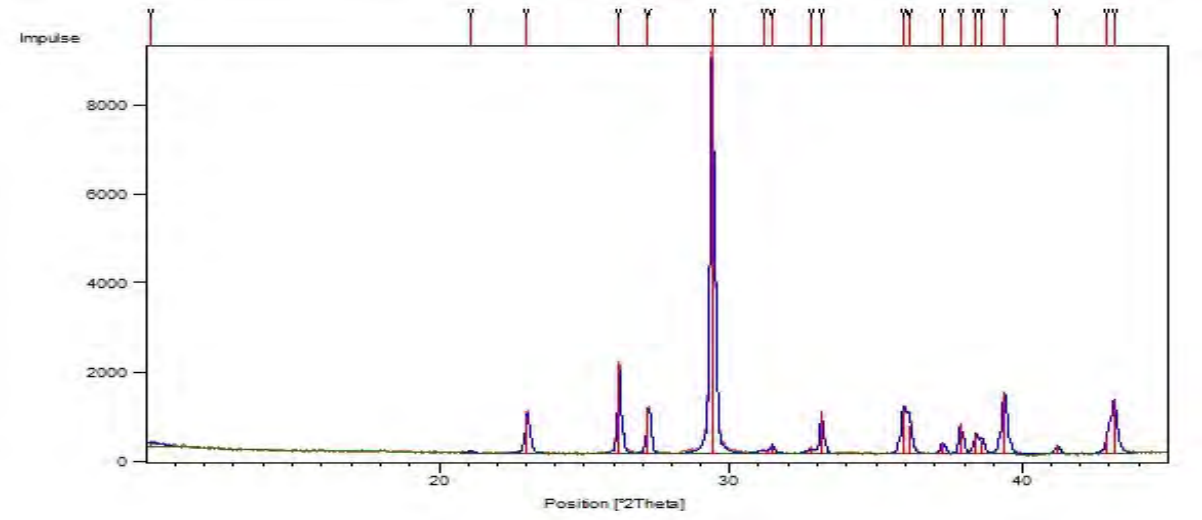


Abb. 4.1.3: Röntgendiffraktogramm von Calciumcarbonat – Precarb 400

Im Falle von Magnesia 442 wurde das ermittelte Röntgendiffraktogramm mit einem theoretischen Diffraktogramm der Modifikation Calcit verglichen, das aus den Einkristalldaten für Calcit berechnet wurde (Abb.4.1.4) [111]. Die Peaks an den Positionen 23°, 29,5°, 31,5°, 36°, 39,5° und 43° 2 Theta weisen eindeutig auf die Modifikation Calcit hin.

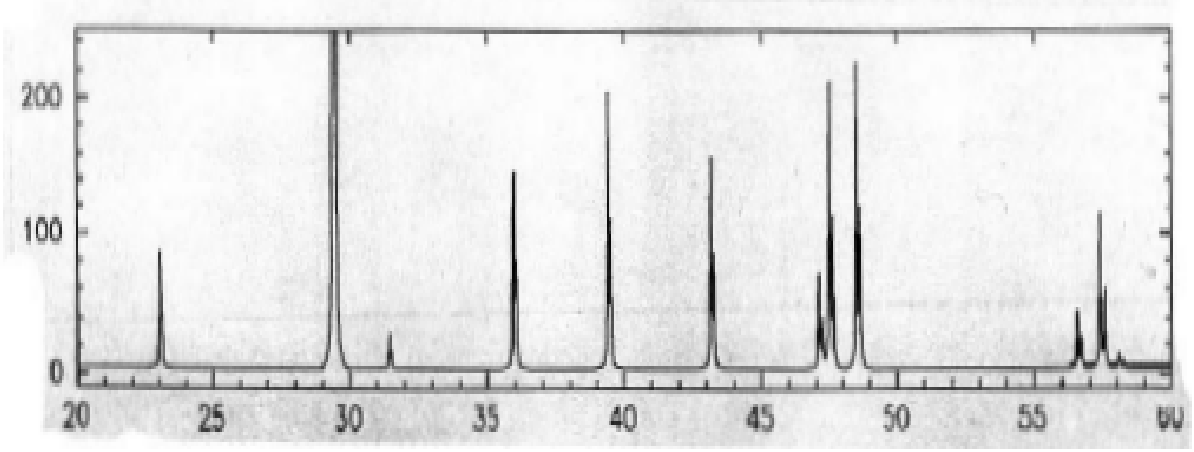


Abb. 4.1.4: Theoretisches Röntgendiffraktogramm von Calcit (Ordinate: Relative Intensität; Abszisse: ° 2 Theta)

In Abb. 4.1.5 ist das Röntgendiffraktogramm der Modifikation Aragonit aus der Literatur abgebildet [112]. Die mit einem Pfeil markierten Peaks sind typisch für Aragonit. Diese Peaks sind in dem ermittelten Diffraktogramm von Sturcal F (Abb. 4.1.2) deutlich wieder zu erkennen. Daher ist Sturcal F der Modifikation Aragonit zuzuordnen.

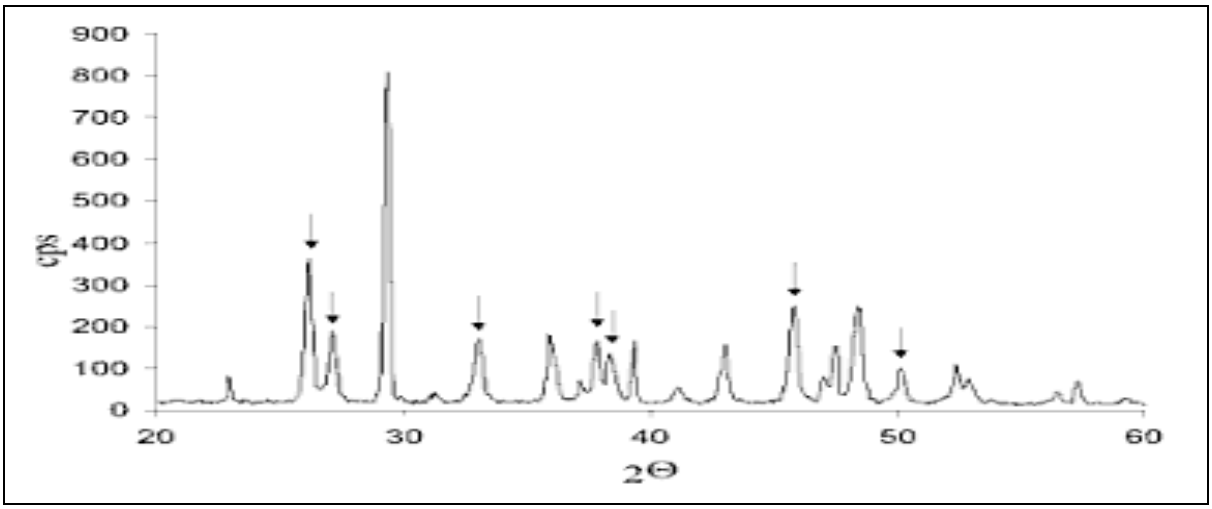


Abb. 4.1.5: Röntgendiffraktogramm von Aragonit

Im Röntgendiffraktogramm von Precarb 400 in Abb. 4.1.3 sind sowohl die charakteristischen Peaks von Calcit als auch die von Aragonit zu sehen. Die schwach ausgeprägten Peaks von Aragonit lassen vermuten, dass der Gehalt an Calcit in dieser Mischung überwiegt. Die Vermutung wurde letztendlich durch das technische Merkblatt des Herstellers bestätigt. Darin wird ein Gehalt von 35 % Aragonit in der Mischung angegeben.

Anhand der Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass die Modifikation Calcit am häufigsten vorkommt. Grund dafür ist die hohe Stabilität von Calcit. Calcit ist bei 25 °C und 1013 hPa die thermodynamisch stabilste Calciumcarbonat-Modifikation [113].

Die gefundene Aragonit-Struktur beim Sturcal F lässt sich vermuten, dass dieses Calciumcarbonat aus marinen Gewässern stammt, da in Meerwasser enthaltenes Magnesium die Bildung von Aragonit begünstigt [59].

Precarb 400 ist eine Kombination von Calcit und Aragonit. Dies ist möglich, da Calcit bei einer Temperatur von 345 °C und 6,16 GPa sich zum Teil in Aragonit umwandelt [114].

4.1.2 Kristallstruktur

Die in Kapitel 2.4.1 bereits erwähnten drei wasserfreien Polymorphe von Calciumcarbonat Calcit, Aragonit und Vaterit, sind in der Zusammensetzung gleich. Sie unterscheiden sich nur in ihrer Kristallstruktur. Mit der Röntgendiffraktometrie ließ sich bei den Testsubstanzen kein Vaterit nachweisen. Daher wird in dieser Arbeit nicht weiter auf Vaterit eingegangen.

Calcit liegt in einem trigonalen und Aragonit in einem orthorhombischen Gitter vor [56, 57]. Die nachfolgenden Abbildungen 4.1.6 und 4.1.7 stellen die Kristallstrukturen schematisch dar.

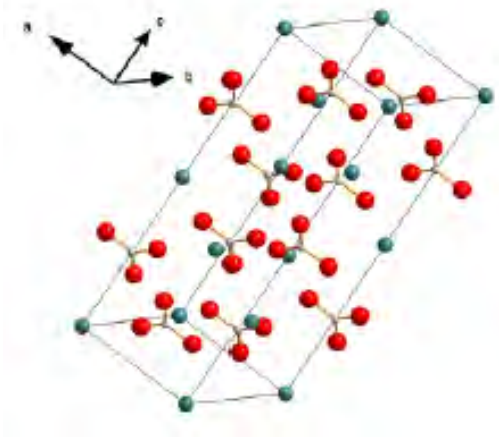


Abb. 4.1.6: Calcit-Kristallstruktur

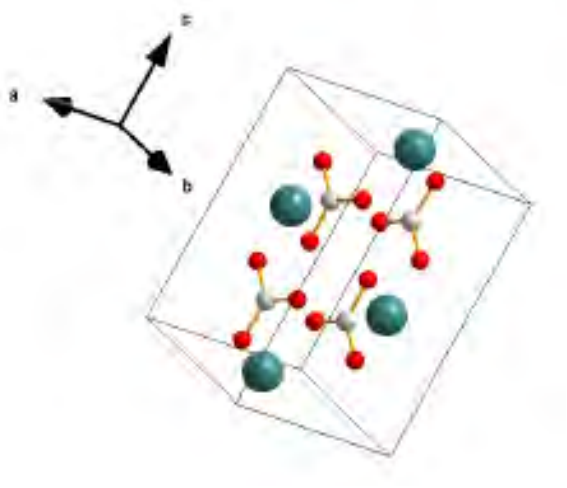


Abb. 4.1.7: Aragonit-Kristallstruktur

Der Kristallhabitus der Testsubstanzen wird mit einem Rasterelektronenmikroskop bestimmt (Kapitel 3.2.9).

Calcit zeigt entweder einen rhomboedrischen oder einen skalenoedrischen Kristallhabitus. Die Partikelgrößen der Rhomboeder liegen zwischen 1 µm und 5 µm. Bei dem Skalenoeder hingegen sind nur Partikelgrößen bis maximal 2 µm zu erkennen (Abb. 4.1.8, 4.1.9).

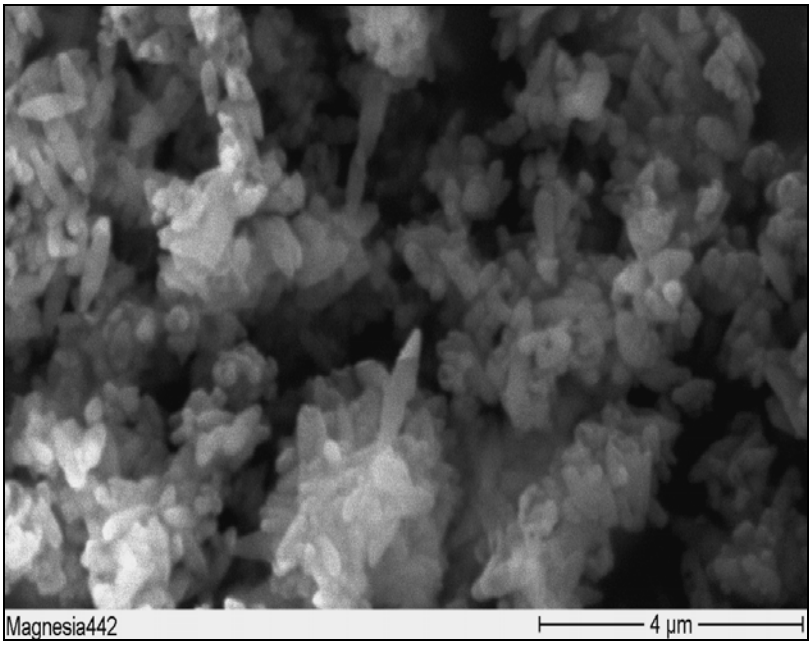


Abb. 4.1.8: Magnesia 442 – Calcit, skalenoedrisch

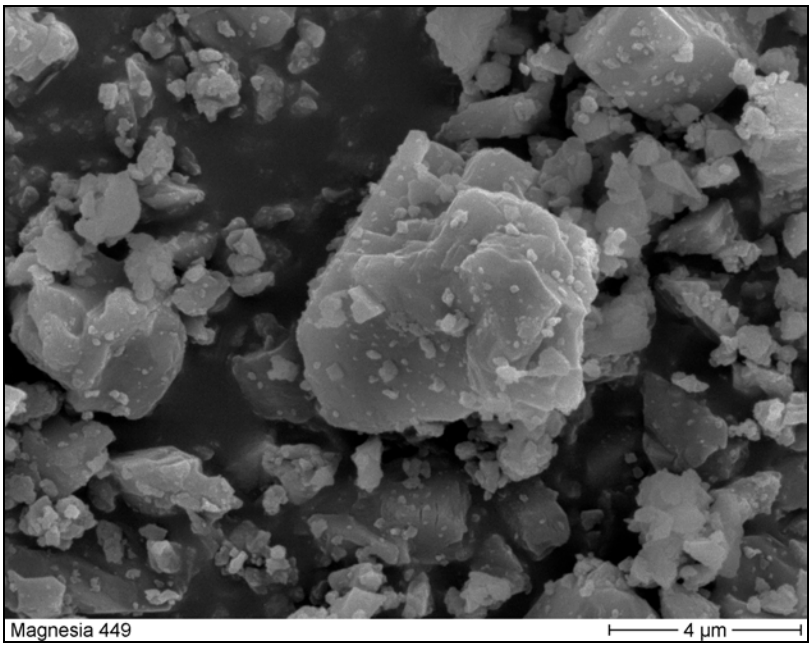


Abb. 4.1.9: Magnesia 449 - Calcit, rhomboedrisch

Aragonit zeigt einen nadelförmigen Kristallhabitus. Die Nadeln können bis zu 2 µm lang und 400 nm breit sein (Abb. 4.1.10).

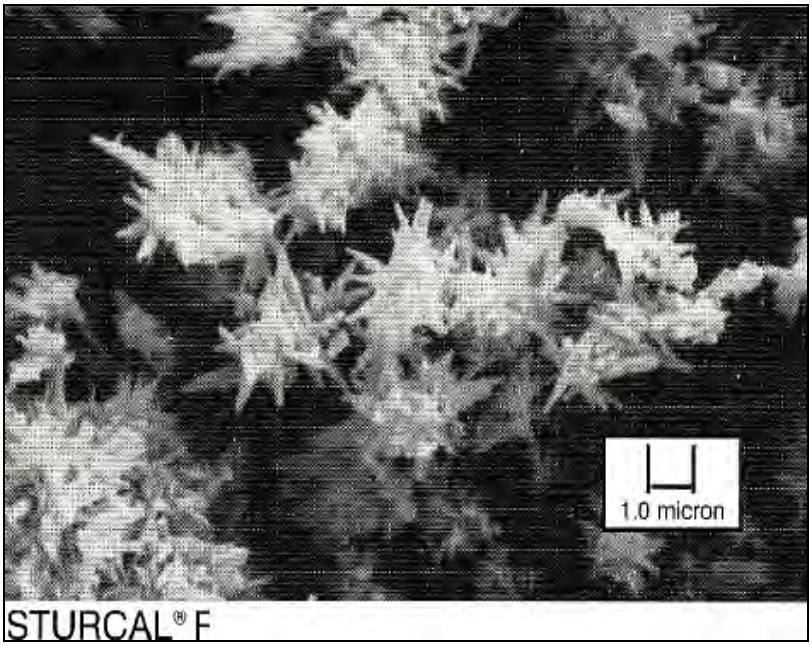


Abb. 4.1.10: Sturcal F - Aragonit, nadelförmig [115]

Aus den REM-Aufnahmen sind die diversen Kristallformen von Calciumcarbonat erkennbar. Die Einzelkristalle liegen etwa in der Größenordnung zwischen 1 µm bis 5 µm. Als einzelne Kristalle liegen sie selten vor. Vielmehr sind sie zu größeren Agglomeraten zusammen gelagert zu finden.

4.1.3 Feuchte

Die Feuchte der Substanz spielt eine wichtige Rolle bei der Granulation. Ist die Substanz zu trocken, können sich die Partikeln durch Mischen elektrostatisch aufladen. Dies führt zur Verschlechterung des Fließverhaltens der Substanz durch Anhaften der Partikel an der Behälterwand. Eine zu hohe Feuchtigkeit der Substanz ist ebenfalls nachteilig für die Granulation. Die hohe Feuchte kann zur vorzeitigen Agglomeration der Partikel führen, die die Herstellung einer homogenen Mischung erschwert.
Die Feuchte der Calciumcarbonat-Proben wurde mit Hilfe der thermogravimetrischen Analyse ermittelt. Von jeder Calciumcarbonat-Probe wurden zwei Messungen durchgeführt. Die genaue Durchführung der Messung ist in Kapitel 3.2.8.1 beschrieben.

Die folgende Abbildung 4.1.11 ist eine graphische Aufstellung der Feuchte von den in Kapitel 3.1.1 aufgeführten Calciumcarbonat-Proben.

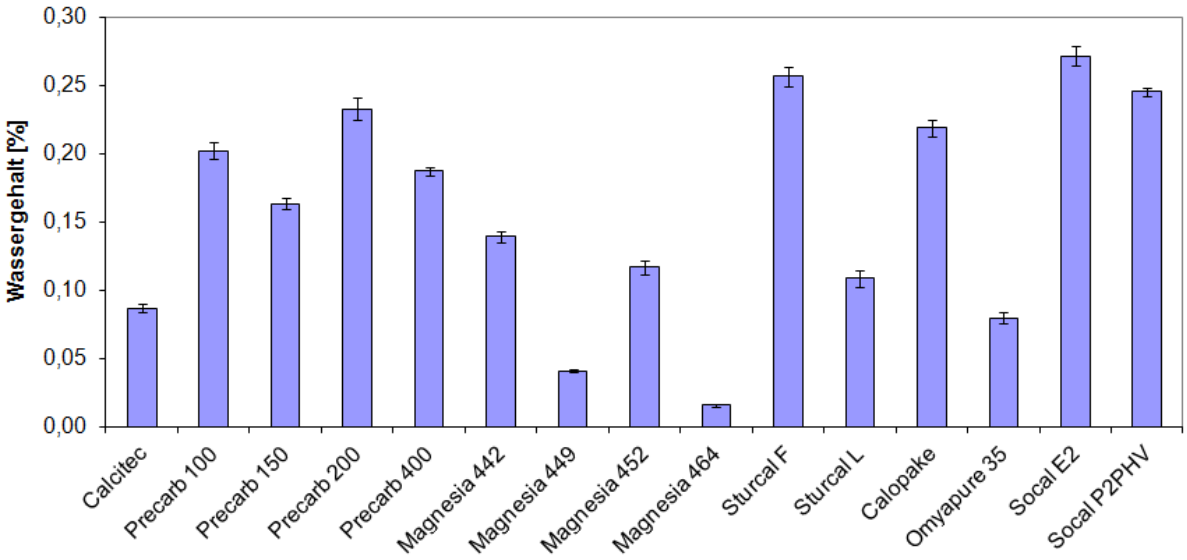


Abb. 4.1.11: Wassergehalt von $CaCO_3$ verschiedener Hersteller

Die sehr geringe Feuchte der $CaCO_3$-Proben ist deutlich zu erkennen. Sie beträgt bei allen Proben nicht mehr als 0,30 %.

4.1.4 Fließverhalten

Ein gutes Fließverhalten der Ausgangssubstanz ist von großer Bedeutung bei einer kontinuierlich arbeitende Granulationsanlage. Die Ausgangssubstanz muss der Anlage kontinuierlich zugeführt werden, um später Granulate mit konstanten Eigenschaften zu erhalten. Jegliche Fließverhaltensstörungen führen zur Veränderung der Granulateigenschaften und folglich zum Abbruch des Granulationsprozesses.
Um das Fließverhalten der Calciumcarbonat-Proben zu bestimmen, wurden zuerst die Schütt- und Stampfvolumina gemessen (Kapitel 3.2.4.1). Eine Zweifachmessung von jeder Probe wurde vorgenommen. Aus den erhaltenen Messdaten wurden die Schütt- und Stampfdichte, der Hausner-Faktor und der Kompressibilitätsindex berechnet (Kapitel 3.2.5).

Die ermittelten Schütt- und Stampfdichte werden in Abbildung 4.1.12 graphisch dargestellt.

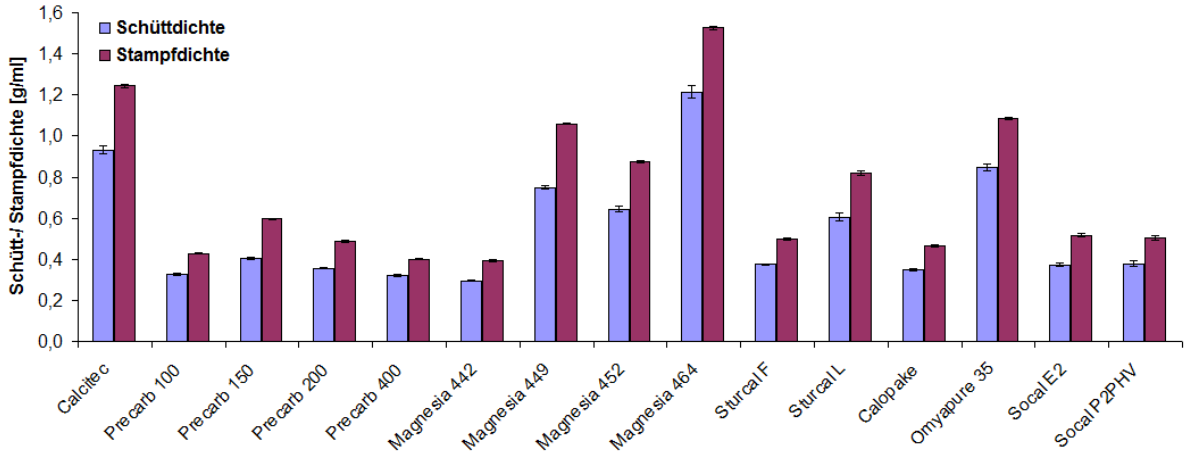
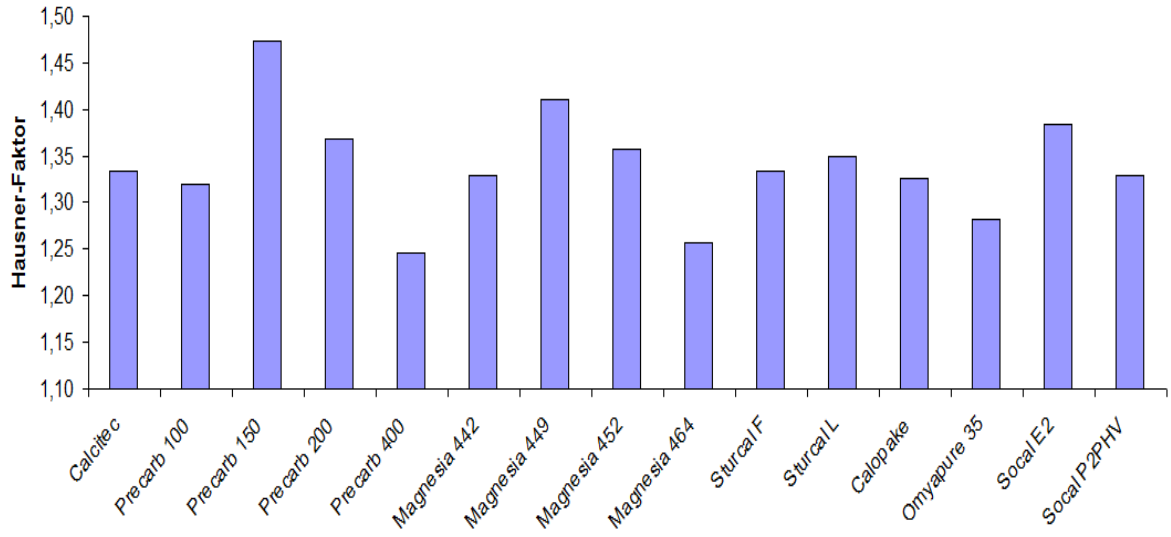


Abb. 4.1.12: Schütt-/ Stampfdichte von $CaCO_3$ verschiedener Hersteller

Die aus den Messdaten berechneten Kompressibilitätsindices und Hausner-Faktoren wurde zur graphischen Darstellung nur der Hausner-Faktor ausgewählt (Abb. 4.1.13). Der Hausner-Faktor von allen $CaCO_3$-Proben liegt im Bereich zwischen 1,20 und 1,50.



Fließverhalten	Hausner-Faktor
ausgezeichnet	1,00 – 1,11
gut	1,12 – 1,18
zufriedenstellend	1,19 – 1,25
mäßig	1,26 – 1,34
schlecht	1,35 – 1,45
sehr schlecht	1,46 – 1,59
ungenügend	> 1,60

Abb. 4.1.13: Hausner-Faktor von $CaCO_3$ verschiedener Hersteller

Die Messdaten deuten eindeutig auf ein schlechtes Fließverhalten der Substanz hin. Nur zwei der 15 untersuchten Proben zeigen ein zufriedenstellendes Fließverhalten.

4.1.5 Partikelgrößenverteilung

In Kapitel 4.1.2 ist die ungefähre Partikelgröße der Calciumcarbonatkristalle anhand der rasterelektronenmikroskopischen Bilder erkennbar. Zur präzisen Feststellung der Partikelgrößenverteilung wendet man die Methode der Laserdiffraktometrie an. Die genaue Vorgehensweise bei der Messung ist in Kapitel 3.2.6.1 erläutert. Eine Dreifachbestimmung von jeder Probe wurde durchgeführt.

Die Summen- und Dichteverteilung der Partikelgrößen von allen Calciumcarbonat-Proben wurden ermittelt. Aufgrund der vielen Messwerte wird in diesem Kapitel auf die graphische Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Eine tabellarische Übersicht der Partikelgröße in Form des x10-, x16-, x50-, x84-, x90- und x99-Wertes für die einzelnen Calciumcarbonate ist in Tab. 4.1.1 dargestellt.

Calciumcarbonat Probe	Partikelgrößenverteilung [µm]					
	x10	x16	x50	x84	x90	x99
Calcitec	1,69	2,80	7,47	15,21	17,88	28,39
Precarb 100	0,71	0,83	1,68	3,18	3,74	8,20
Precarb 150	0,71	0,83	4,35	7,01	7,61	9,88
Precarb 200	1,82	2,01	2,94	4,18	4,59	5,95
Precarb 400	0,58	0,62	0,89	1,36	1,52	2,04
Magnesia 442	0,67	0,77	1,52	3,15	4,22	7,37
Magnesia 449	0,90	1,17	4,17	10,55	12,51	19,00
Magnesia 452	1,55	1,76	2,76	4,16	4,67	7,05
Magnesia 464	1,23	2,16	40,73	71,06	79,97	100,21
Sturcal F	0,76	0,91	3,46	7,28	8,39	12,65
Sturcal L	0,89	1,21	6,06	11,01	12,45	17,50
Calopake	1,54	1,77	2,92	4,53	5,03	7,06
Omyapure 35	0,80	1,00	2,61	6,06	7,26	12,48
Socal E2	1,64	1,87	3,00	4,60	5,12	7,14
Socal P2PHV	0,73	0,86	1,80	3,50	4,14	7,86

Tab. 4.1.1: Partikelgrößenverteilung von $CaCO_3$ verschiedener Hersteller

Die x16-Werte liegen im Bereich zwischen 1-3 µm. Mit einer einzigen Ausnahme (Magnesia 464) sind alle x50-Werte kleiner als 8 µm. Anhand der REM-Aufnahmen von Magnesisa 464 lassen sich die großen Partikelgrößen bei Magnesia 464 erklären. In den Aufnahmen sind die meisten Einzelkristalle zu größeren Agglomeraten zusammengelagert zu erkennen. Die großen Werte stammen daher fälschlicherweise von den Agglomeraten. Die Verwendung von 1 bar Druckluft war demnach zur vollständigen Dispergierung der Probe nicht ausreichend.

4.1.6 Spezifische Oberfläche

Die spezifische Oberfläche ist ein Anhaltspunkt für die Größe der Partikel. Sie ist antiproportional zur Partikelgröße. Je größer die spezifische Oberfläche, umso kleiner sind die Partikel der Probe.
Die spezifische Oberfläche vom Calciumcarbonat wird nach dem BET-Verfahren ermittelt. Jede Probe wird zwei Mal nach der Mehrpunktmethode mit drei unterschiedlichen Gaszusammensetzungen gemessen. Das Prinzip der Messung ist in Kapitel 3.2.7 erläutert.

Die folgende graphische Darstellung gibt einen Überblick über die spezifische Oberfläche der Calciumcarbonat Proben wieder (Abb. 4.1.14).

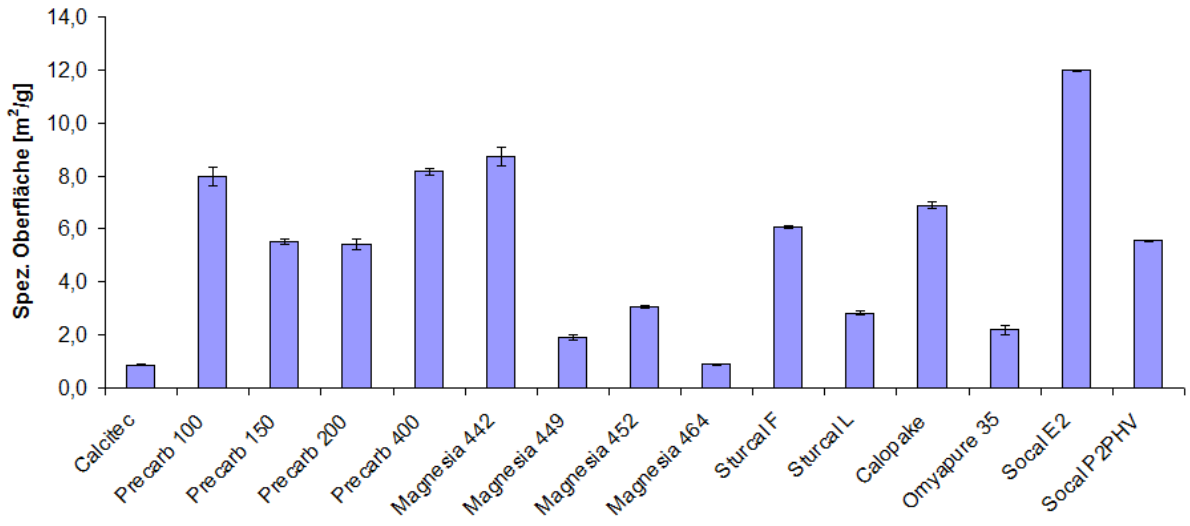


Abb. 4.1.14: Spezifische Oberfläche von $CaCO_3$ verschiedener Hersteller

Vergleicht man die Partikelgröße von Kapitel 4.1.5 mit der ermittelten spezifischen Oberfläche, passen in wenigen Fällen die Ergebnisse verhältnismäßig nicht zueinander. Die Ergebnisse sind abhängig von der entnommenen Stichprobe. Jedoch ist bei den meisten Proben die Antiproportionalität zwischen Partikelgröße und spezifische Oberfläche gut zu erkennen. Insgesamt besitzt Calciumcarbonat eine große spezifische Oberfläche.

4.1.7 Hygroskopizität

Die dynamische Dampfsorption gibt Auskunft über die Hygroskopizität einer Substanz. Die Hygroskopizität ist das Vermögen einer Substanz, auf den Feuchtigkeitsgehalt der Luft durch Wasserdampfaufnahme oder –abgabe zu reagieren.

Die Wasserdampfsorption der Calciumcarbonat Proben wird wie in Kapitel 3.2.11 beschrieben bestimmt. Nachfolgend sind die Isothermen von vier verschiedenen Calciumcarbonat Proben abgebildet. Abbildung 4.1.15 und 4.1.16 zeigen Isothermen von Calciumcarbonaten des Types Calcit, Abbildung 4.1.17 vom Typ Aragonit. Die Sorptions- und Desorptionsisotherme des Calciumcarbonates Precarb 400, einer Kombination aus Calcit und Aragonit, ist in Abb. 4.1.18 dargestellt.

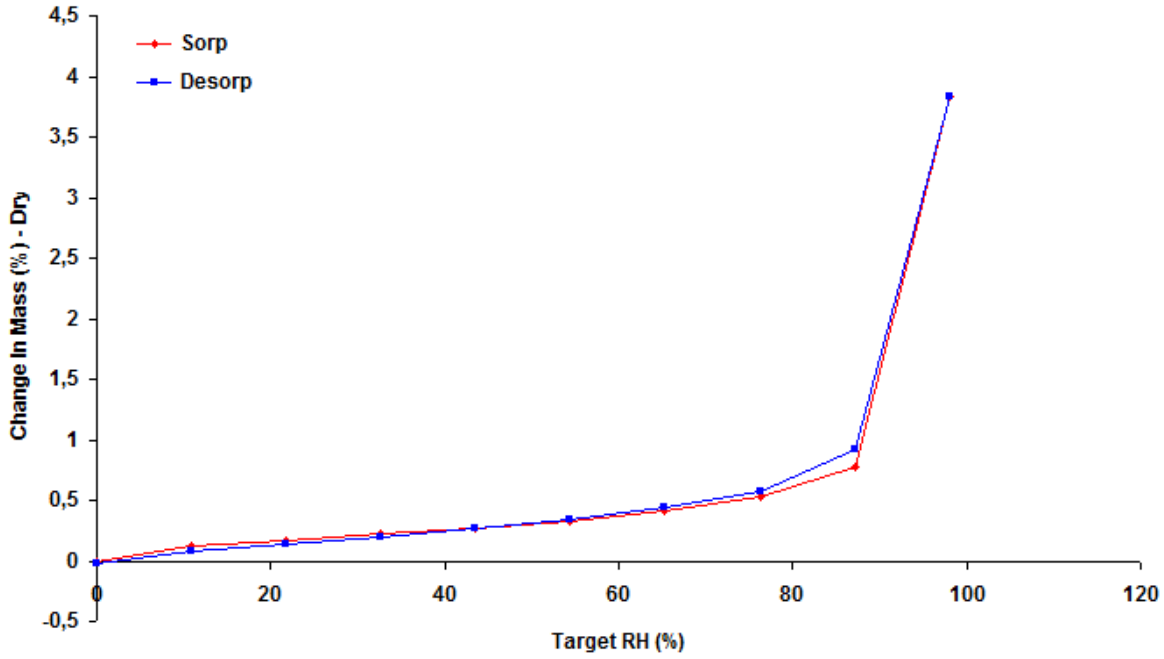


Abb. 4.1.15: Sorptions- und Desorptionsisotherme von $CaCO_3$ - Magnesia 442 - Calcit (skalenoedrisch)

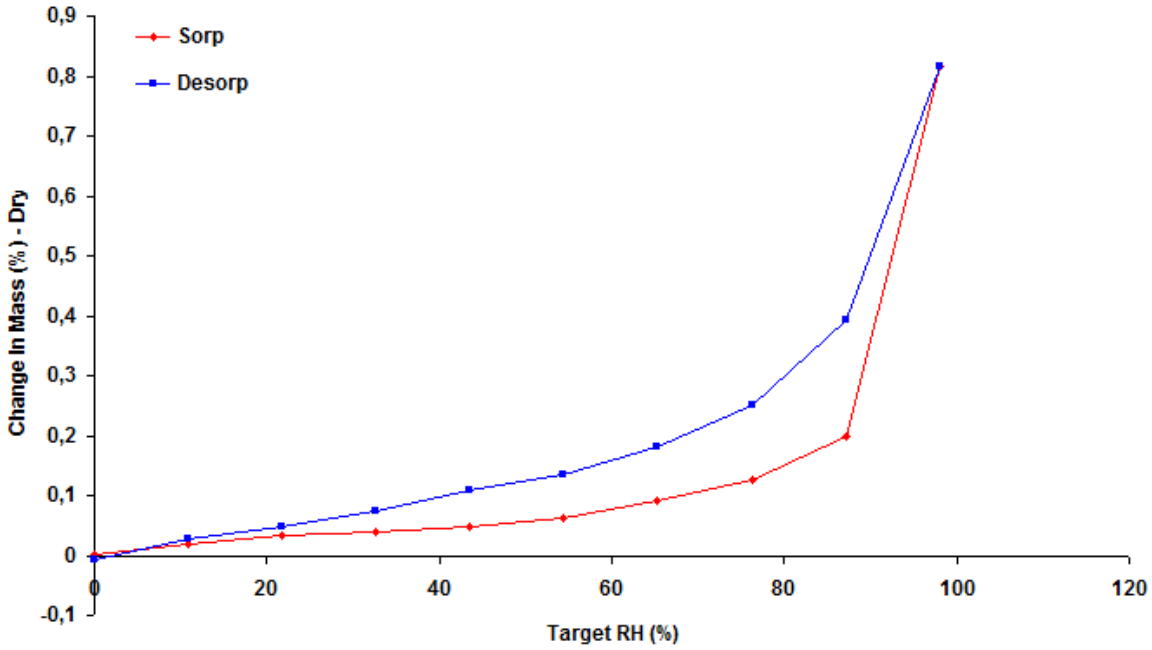


Abb. 4.1.16: Sorptions- und Desorptionsisotherme von $CaCO_3$ - Magnesia 449 - Calcit (rhomboedrisch)

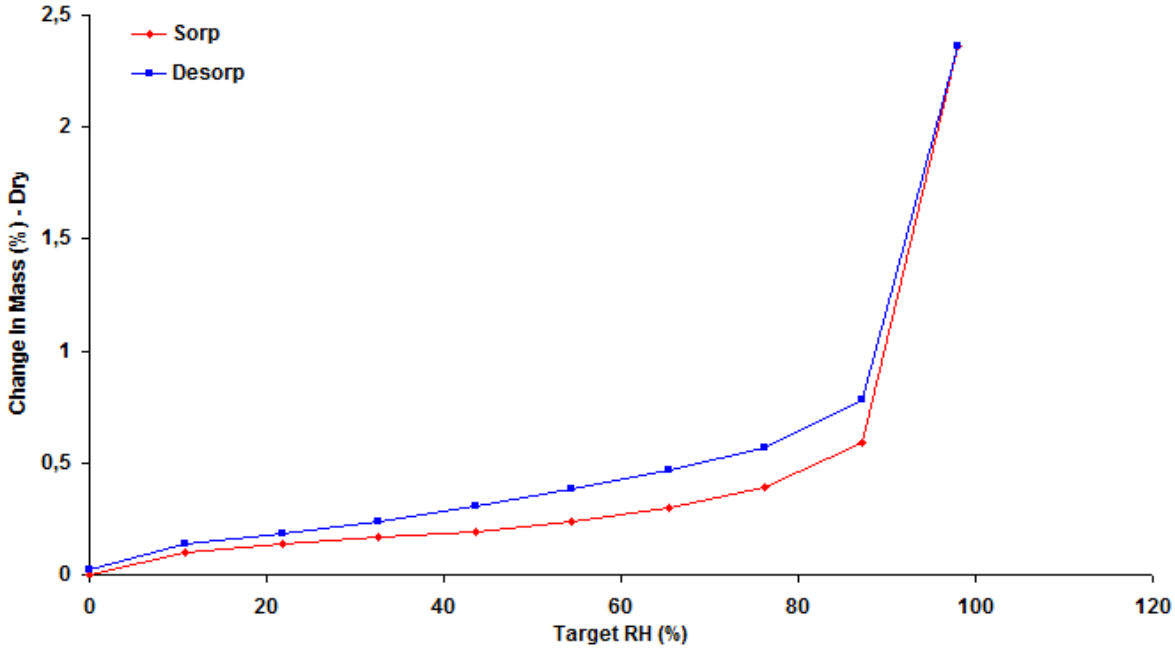


Abb. 4.1.17: Sorptions- und Desorptionsisotherme von $CaCO_3$ - Sturcal F - Aragonit

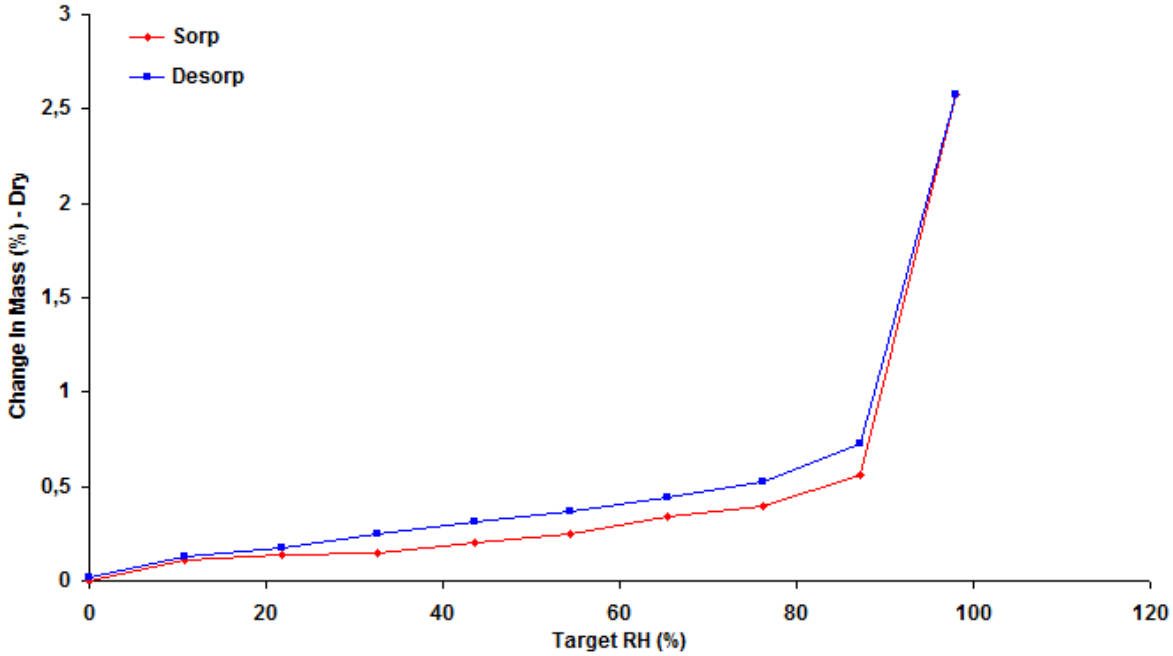


Abb. 4.1.18: Sorptions- und Desorptionsisotherme von $CaCO_3$ - Precarb 400 - Calcit/Aragonit

Alle Calciumcarbonate zeigen bei relative Feuchten nahe 100 % r.F. nur geringe Massenzunahme. Das Calciumcarbonat vom Typ Calcit mit dem rhomboedrischen Kristallhabitus (Abb. 4.1.16) zeigt die geringste Massenzunahme. Grund hierfür ist die kleine Oberfläche, die die Anlagerung von Wasser erschwert. Im Gegensatz hierzu bietet der skalenoedrische und nadelförmige Kristallhabitus viele Anlagerungsmöglichkeiten für Wasser aufgrund der großen spezifischen Oberfläche. Zwischen die Hygroskopizitäten der Calciumcarbonate vom Typ Calcit mit dem skalenoedrischen Kristallhabitus (Abb. 4.1.15) und vom Typ Aragonit (Abb. 4.1.17) sind keine signifikante Unterschiede zu erkennen. Es lässt sich schlussfolgern, dass Calciumcarbonate insgesamt nicht sehr hygroskopisch sind.

4.1.8 Direkttablettierung

Die Direkttablettierung der Calciumcarbonate dient zur Untersuchung des Tablettierverhaltens. Um das eigentliche Tablettierverhalten der Calciumcarbonate nicht zu beeinflussen, wird auf den Zusatz von Hilfsstoffen verzichtet. Als einziger Hilfsstoff wurde Magnesiumstearat verwendet. Die Matrize wird vor jeder Tablettierung mit Magnesiumstearat bepinselt. Magnesiumstearat dient als externes Schmiermittel. Die Tablettierung erfolgt entsprechend der Beschreibung in Kapitel 3.2.2.1. Aufgrund des schlechten Fließverhaltens aller Ausgangssubstanzen wird beim Befüllen der Matrize mit 90 % Rüttelintensität des Füllschuhs gearbeitet. Trotz hoher Rüttelintensität ist eine einmalige Befüllung nicht ausreichend, um die Matrize vollständig zu befüllen. Daher wird die Matrize vor jedem Tablettiervorgang drei Mal hintereinander mit der gleichen Rüttelintensität befüllt. Exemplarisch für alle Calciumcarbonat-Proben ist nachfolgend das Tensile-Strength-Pressdruck-Diagramm von Magnesia 442 dargestellt (Abb. 4.1.19).

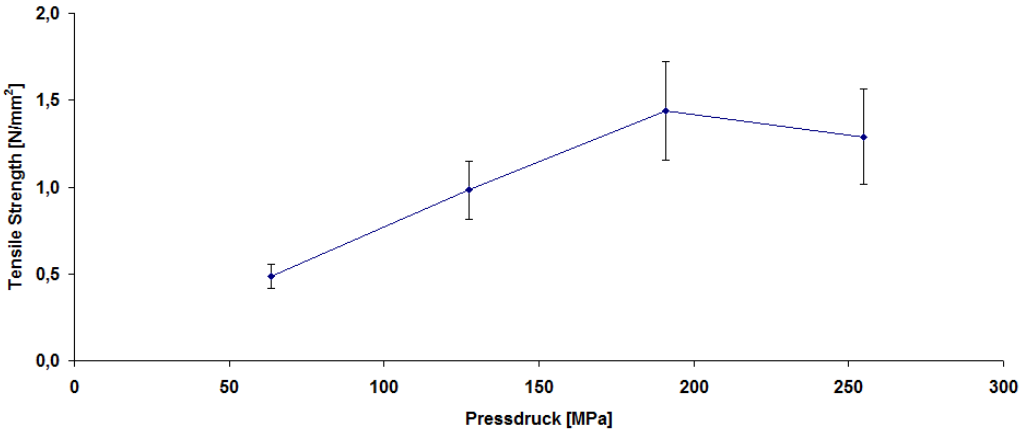


Abb. 4.1.19: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Magnesia 442 (ungranuliert)

Ab einem Pressdruck von 200 MPa ist ein anfängliches Deckeln der Tabletten zu erkennen. Pressdrücke oberhalb von 250 MPa führen zum Brechen der Tablette während des Ausstoßens aus der Matrize, sodass keine vollständige Tablette für die Bruchfestigkeitsbestimunng verwendet werden konnte. Die Tensile-Strength steigt mit zunehmendem Pressdruck an und erreicht bei 200 MPa einen maximalen Wert von 1,5 N/mm^2. Aufgrund des Deckelns von Tabletten nimmt die Standardabweichung ebenfalls proportional mit dem Pressdruck zu.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass eine Direkttablettierung von ungranuliertem Calciumcarbonat zu Tabletten mit akzeptabler Bruchfestigkeit nicht möglich ist.

4.1.9 Zusammenfassung

Die untersuchten Calciumcarbonate haben die Modifikationen Calcit und Aragonit. Eine Kombination aus beiden Modifikationen wurde ebenfalls gefunden. Viele der Kristalle besitzen einen skalenoedrischen oder nadelförmigen Habitus. Auch die rhomboedrische Kristallform kommt in einigen Fällen vor. Die Partikelgrößenverteilung der Kristalle liegt in etwa zwischen 1 bis 8 µm. Aufgrund der kleinen Partikelgröße ist die spezifische Oberfläche mit einem Wert von bis zu 12 m^2/g relativ groß. Die Substanz ist nicht hygroskopisch und erreicht demnach nur eine maximale relative Feuchte von 0,28 %. Calciumcarbonat zeigt ein sehr schlechtes Fließverhalten, das folglich bei der Matrizenbefüllung zu erheblichen Problemen führt. Das Deckeln der Calciumcarbonat-Tabletten ist zurückzuführen auf die geringe Feuchte der Substanz. Eine Direkttablettierung der ungranulierten Calciumcarbonate ist demnach nicht möglich.

4.2 Granulation-Vorversuche mit der Hand

Alle Calciumcarbonat-Proben wurden zu Beginn mit der Hand granuliert. Die Beschreibung des Versuchs ist aus Kapitel 3.2.1.1 zu entnehmen. Das Ziel dieser Handgranulationsversuche ist das Kennenlernen des Granulationsverhaltens von Calciumcarbonat.
Die Handgranulation stellt eine gute Methode für jede Substanz dar, weil Feuchtenester oder ungranulierte Bereiche direkt erkannt und beseitigt werden können. Die Granulateigenschaft kann direkt visuell beurteilt werden und durch Ausüben des notwendigen Druckes auf die Substanz oder Veränderung der Granulationsdauer optimiert werden.

4.2.1 Granulationsverhalten von Calciumcarbonat bei der Handgranulation

Die Calciumcarbonatproben sind nicht einfach zu granulieren. Deutlich erkennbar ist die schlechte Benetzbarkeit von Calciumcarbonat mit der Granulationsflüssigkeit. Nur durch intensives Mischen kann die Flüssigkeit in die Substanz eingearbeitet werden. Eine starke Druckausübung auf die Partikel ist notwendig, um die Bildung von Granulatkörner zu ermöglichen.
Die Versuche mit trockenem Bindemittelzusatz oder Bindemittellösung zeigen hinsichtlich des Granulationsverhaltens keine optisch erkennbaren Unterschiede.

4.2.2 Zusammenfassung

Die analytischen Ergebnisse der Handgranulation werden hier nicht detailliert aufgeführt. Ein Vergleich zwischen diesen Ergebnissen und die der Easy-Flow-Granulation werden im nachfolgenden Kapitel 4.6 vorgenommen. Anhand dieser Vorversuche konnte jedoch festgestellt werden, dass die Granulation von Calciumcarbonat durch deren schlechte Benetzbarkeit erschwert ist. Ein intensives Mischen und große Druckausübung ist dabei notwendig. Sind diese zwei Anforderungen erfüllt, lässt sich Calciumcarbonat granulieren.

4.3 Granulation-Vorversuche mit dem BMG

Die Granulation der Calciumcarbonate mit dem BMG dient als Granulations-Vorversuch in kleinem Maßstab. Der Verbrauch an Granulierflüssigkeit für die jeweilige Substanz wird ermittelt und später als ungefährer Richtwert auf die Granulation mit der Easy Flow übertragen. Die erhaltenen Granulate repräsentieren das gängige Eintopfsystem und dienen als Vergleichsgranulat für die Granulate, die mit der Easy-Flow-Anlage hergestellt wurden.
Diese Vorversuche sind ebenfalls zur Erkennung von Problemzonen bei der Granulation mit einem Single-Pot-System geeignet. Diese Problemzonen werden später bei der Entwicklung der Easy Flow berücksichtigt.

4.3.1 Granulationsverhalten von Calciumcarbonat im BMG

In Abbildung 4.3.1 sind vier fotographische Aufnahmen, die während der Granulation gemacht wurden, abgebildet. Diese Aufnahmen stellen die in Kapitel 2.1.4 beschriebenen vier typischen Phasen bildlich dar. Diese Phasen sind nur im unteren Bereich des Granulatortopfes gut zu erkennen. Hier sind die anfängliche Befeuchtung, die Granulatbildung und das Granulatwachstum bei übermäßiger Wasserzufuhr sehr gut ersichtlich.
Der mittlere und obere Bereich des Topfes stellen die Problemzonen dar. Durch die Rührerdrehbewegung wird das Calciumcarbonat an die Behälterwand gedrückt und wandert mit der Zeit immer weiter bis zum Behälterdeckel hoch. Aufgrund des schlechten Fließverhaltens und der elektrostatischen Aufladung der Einzelpartikel bleibt die Substanz dort haften und fließt nicht mehr automatisch in die Mitte des Topfes zurück. Es bildet sich folglich ein tiefer Krater.
Als Ergebnis erhält man eine Mischung aus einem kleinen Teil gut granuliertem Calciumcarbonat und einem großen Teil ungranuliertem Pulver. Welche Flüssigkeitsmenge zur optimalen Granulation der gesamten Substanzmenge notwendig ist, bleibt fraglich.

Damit die genau benötigte Flüssigkeitsmenge zum Erhalt von optimalen Granulaten für jede Calciumcarbonat-Probe festgelegt werden kann, müssen diese Problemzonen zuerst beseitigt werden. Dies erreichte man durch manuelles Schieben des Pulverbetts in das Innere des Granulatortopfes mit Hilfe eines Stabes.

Abb. 4.3.1: Phase 1-4 (a-d) bei der Granulation von Calciumcarbonat mit BMG

4.3.2 Benetzungsverhalten von Calciumcarbonat

Die bei der Handgranulation bereits optisch festgestellte schlechte Benetzbarkeit von Calciumcarbonat (Kapitel 4.2.1) wird hier durch die graphische Darstellung der Leistungsänderung bestätigt. Anhand dieser erhält man erste Erkenntnisse zum Benetzungsverhalten der einzelnen Calciumcarbonatproben.
Nachfolgend sind zwei Leistungsaufnahmekurven abgebildet, die jeweils eine benetzbare und eine nicht benetzbare Calciumcarbonat-Probe repräsentieren. Die Parametereinstellungen bei diesen zwei Versuchen sind wie folgt (Tab. 4.3.1):

Rührerdrehgeschwindigkeit [rpm]	350
Zerhackerdrehgeschwindigkeit [rpm]	500
Wasserzufuhrgeschwindigkeit [g/min]	6

Tab. 4.3.1: Geräteparameter

In der folgenden Abbildung 4.3.2 ist die Leistungsaufnahmekurve der Calciumcarbonat-Probe Calcitec dargestellt. Der Pfeil zeigt den steilen Anstieg der Kurve bei einer Benetzung an. Nach der optimalen Befeuchtung bleibt das Drehmoment weitgehend konstant.

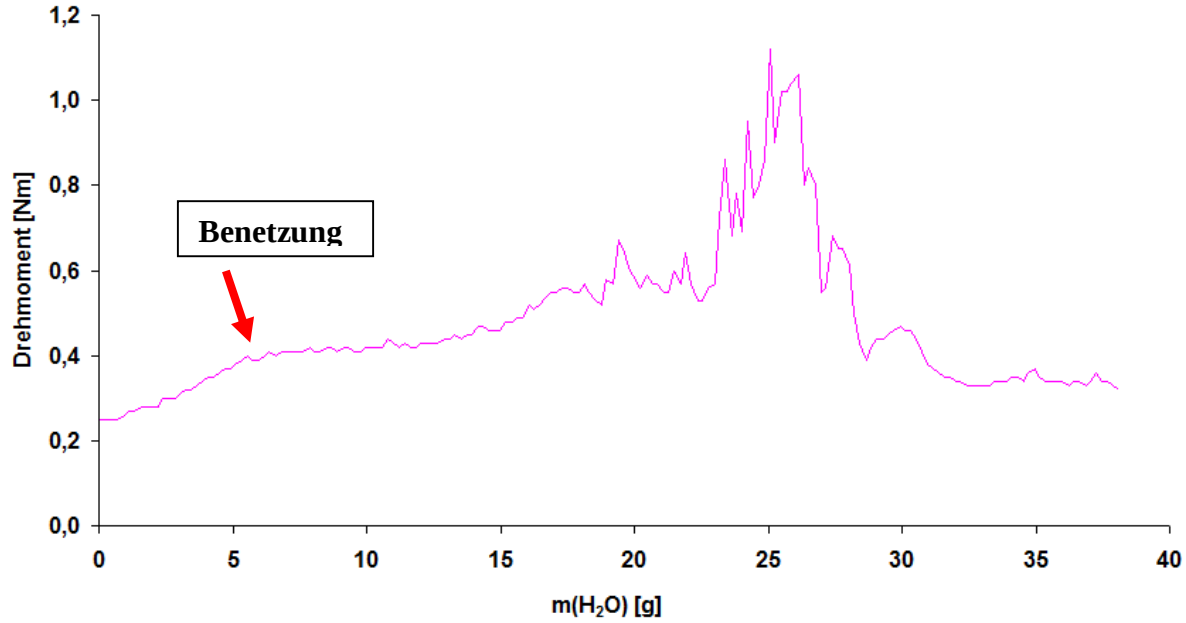


Abb. 4.3.2: Leistungsaufnahmekurve von Calciumcarbonat – Calcitec

In Abbildung 4.3.3 ist keine Benetzung erkennbar. Da das Drehmoment nur leicht ansteigt, ist der Endpunkt der Granulation nicht einfach zu erkennen. Bei übermäßiger Wasserzufuhr entsteht eine Paste mit dilatantem Fließverhalten.

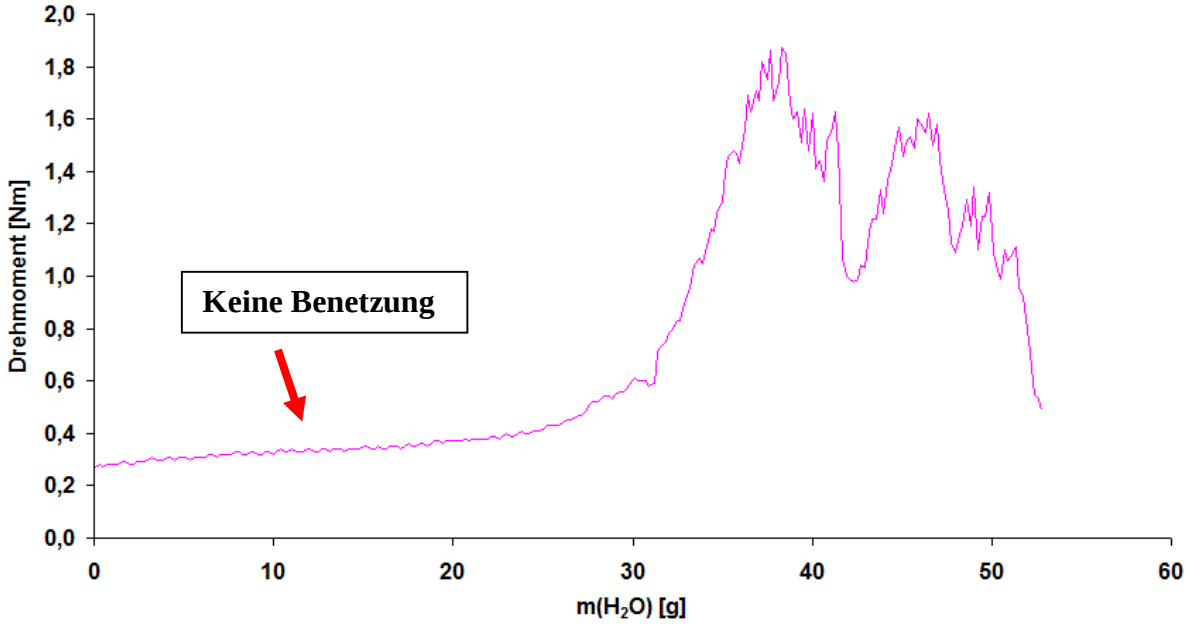


Abb. 4.3.3: Leistungsaufnahme von Calciumcarbonat – Socal E

4.3.3 Trockener Bindemittelzusatz – Bindemittellösung

Der Versuch durch Verwendung von Bindemittellösung die Granulation zu verbessern, zeigt bei der Handgranulation keinen positiven Einfluss auf das Granulationsverhalten (Kapitel 4.2.1). Die Versuche wurden mit dem BMG wiederholt. Die Versuche mit „Trockenem Bindemittelzusatz“ und die mit „Bindemittellösung“ wurden mit gleichen Geräteparametereinstellungen und Bindemittelanteil durchgeführt. Die dabei entstandenen Granulate sind in Abbildung 4.3.4 dargestellt. Beide Granulatkörner haben ähnlichen Aufbau. Dieses Ergebnis entspricht dem im vorangegangenen Kapitel bei der Handgranulation beschriebenem. Daher wird bei den Granulationsversuchen mit der Easy Flow-Anlage nur noch mit Zusatz von trockenem Bindemittel gearbeitet.

Die im Hintergrund vereinzelt liegenden Calciumcarbonatpartikel verdeutlicht sehr gut die Problematik, die in Kapitel 4.3.1 erläutert ist. Eine einheitliche Granulatgröße konnte hierbei nicht erreicht werden.

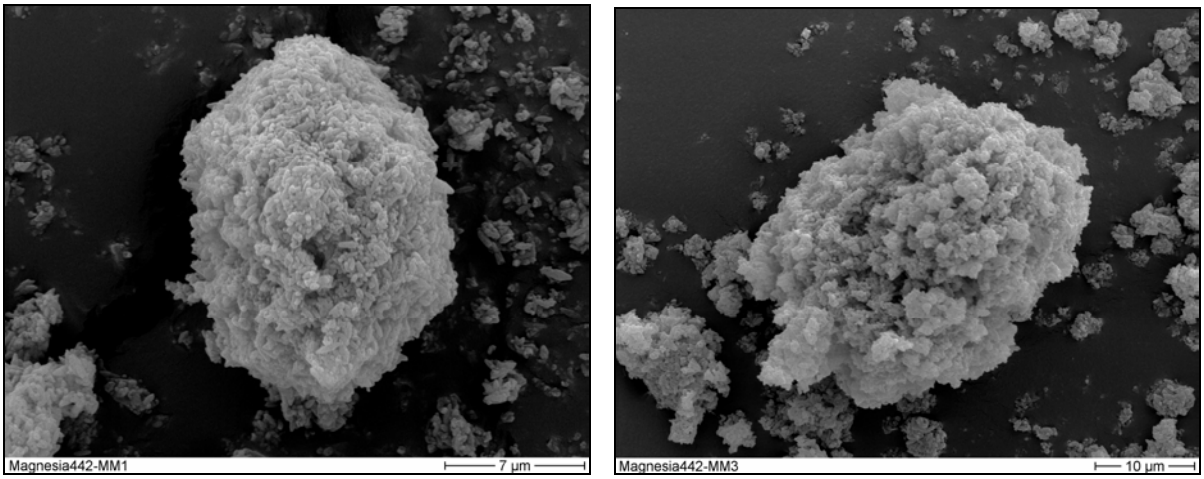


Abb. 4.3.4: Granulate von Calciumcarbonat (Magnesia 442) bei der BMG-Granulation mit Zusatz von trockenem Bindemittel (links) und Bindemittellösung (rechts).

4.3.4 Zusammenfassung

Die Abbildung 4.3.4 stellt die in Kapitel 4.3.1 visuell beobachteten Problematik während der Granulation bildlich dar. In diesen Abbildungen sind sowohl gute Calciumcarbonatgranulatkörner als auch nicht granulierter Calciumcarbonatpulveranteil zu erkennen. Die Inhomogenität ist auf die schlechte Benetzbarkeit und das schlechte Fließverhalten des Calciumcarbonats zurückzuführen.

4.4 Granulation-Vorversuche mit dem Bohle VMA

Nach den Vorversuchen am BMG mit 100 g Ansätzen wird die Untersuchungssubstanz Calciumcarbonat nun an dem Single-Pot-Granulator VMA 20 in größerem Maßstab granuliert. Die Ansatzgröße betrug jeweils 4 kg.

4.4.1 Granulationsverhalten von Lactose/Maisstärke im VMA

Bevor die Vorversuche mit Calciumcarbonat am VMA durchgeführt werden, wird die VMA auf ihre Granulierfähigkeit zunächst mit einfach granulierbaren Testsubstanzen geprüft. Als Testsubstanzen dienten Lactose und eine Lactose-Maisstärke-Mischung (1:1).
Während der Granulation dieser Testsubstanzen sind keine Probleme zu beobachten. Es entstehen jeweils homogene Mischungen aus Granulaten mit gutem Aufbau. Ein ungranulierter Anteil ist nicht zu erkennen. Der Granulierer VMA20 ist somit in der Lage, große Mengen Substanzen zu granulieren.

4.4.2 Granulationsverhalten von Calciumcarbonat im VMA

Die bei der Granulation mit dem BMG beobachteten Problemzonen treten bei dem Granulierer VMA ebenfalls auf. Als Ergebnis erhält man nach der Granulation eine inhomogene Mischung aus granuliertem und ungranuliertem Anteil. Der granulierte Anteil zeigt jedoch gute Granulateigenschaften.

4.4.3 Zusammenfassung

Der Eintopf-Granulierer VMA20 ist durchaus in der Lage, Substanzen in großen Mengen zu granulieren. Bei schlecht fließenden und schlecht benetzbaren Substanzen, weist er die gleichen Problemzonen auf wie der BMG.

4.5 Granulation mit dem Granulator Easy Flow

4.5.1 Entwicklungsstadien des Granulierers Easy Flow

Der Easy-Flow ist ein Feucht-Granulierer mit kontinuierlichem Auswurf des fertigen Granulates nach dem Prinzip des „First in first out-Effekt“. Die Entwicklung des Easy-Flow-Granulierers unterteilt sich in vielen kleinen Stufen. Um auf das Wesentliche zu konzentrieren, werden nachfolgend nur die wichtigsten Stufen der gesamten Entwicklung näher erläutert.
Ausgehend von BMG (Abb. 4.5.1) startet die ganze Entwicklung des Granulierers Easy Flow.

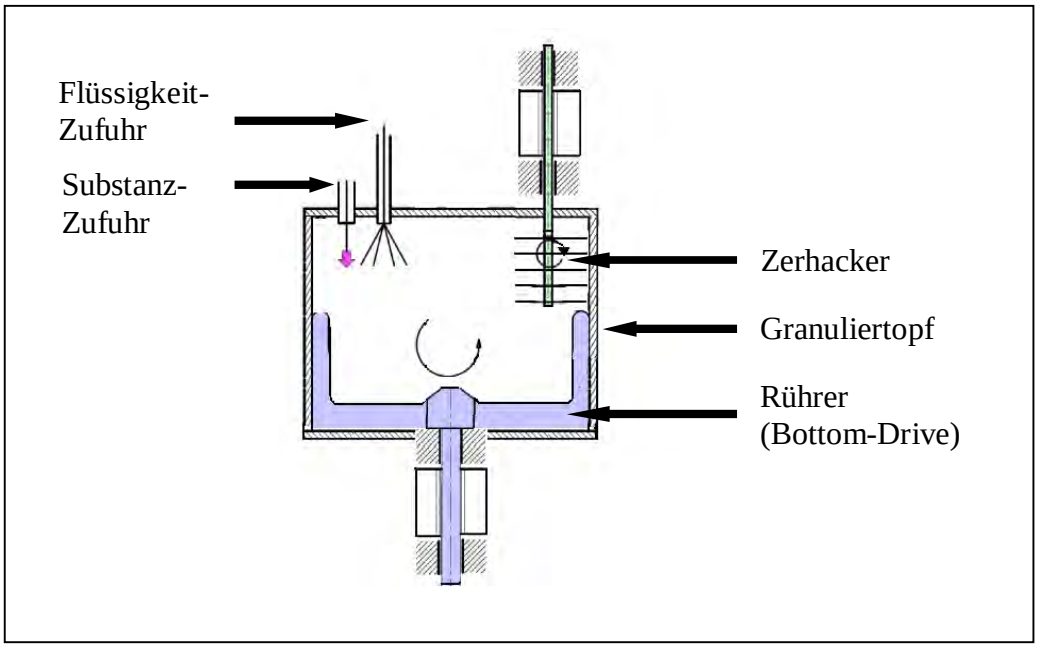


Abb. 4.5.1: Entwicklungsstadium I von Easy Flow

Die vorangegangenen Vorversuche mit BMG und mit VMA20 weisen auf die Problemzone oberhalb des Rührwerks hin. Um die Problemzone zu beseitigen, wird eine Herabsenkung des Deckels vom Granuliertopf vorgenommen (Abb. 4.5.2). Der Deckel wird bis kurz oberhalb des Rührflügels herabgesenkt, damit sich schlechtfließende Substanzen nicht mehr in dieser freien Zone aufhalten können. Die beiden Rührflügel des Rührwerks schieben die an der Topfwand klebende Substanz immer wieder ins Topfinnere zurück.

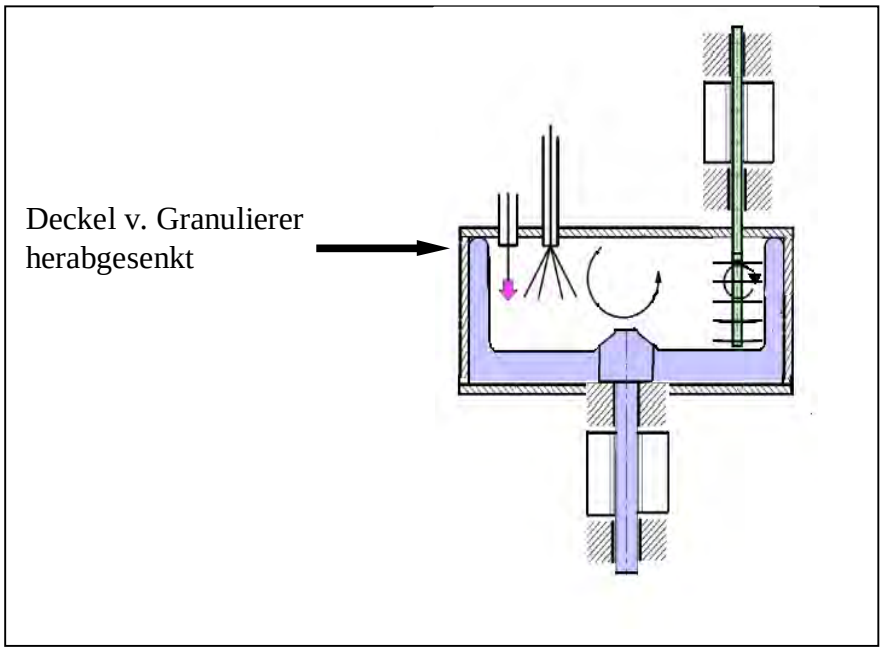


Abb. 4.5.2: Entwicklungsstadium II von Easy Flow

Der BMG ist zur Granulation von Substanzen bis zur 500 g Ansätzen geeignet. Durch das Herabsenken des Topfdeckels reduziert sich das Topfvolumen um zwei Drittel. Das Fassungsvermögen des Granuliertopfes ist somit zu gering, um eine Produktion in großem Maßstab zu ermöglichen. Hinsichtlich dieses Aspektes wurde ein 16 Liter Granuliertopf entwickelt. Gleichseitig geht man vom Bottom-Drive- zur Top-Drive-Anordnung über (Abb. 4.5.3). Bei der Top-Drive Anordnung besitzt das Rührwerk breitere und längere Rührflügel, was ein größeres Fassungsvolumen ermöglicht.

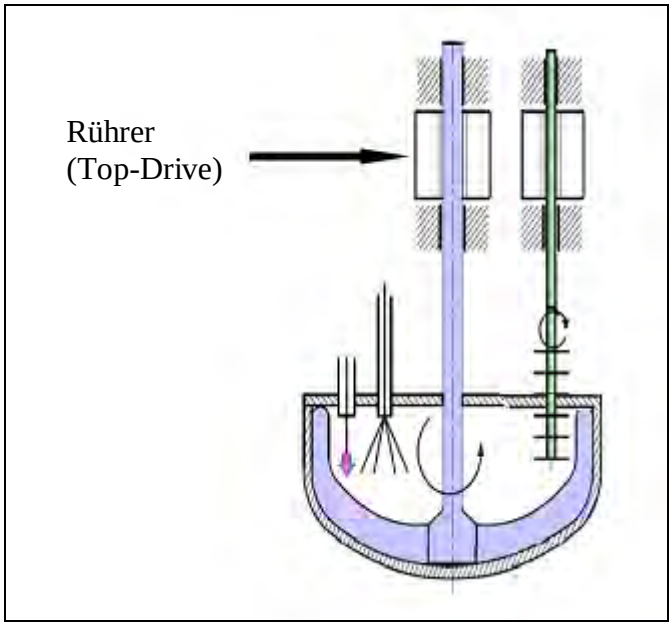


Abb. 4.5.3: Entwicklungsstadium III von Easy Flow

Bis zum Entwicklungsstadium III ist die Todzone über dem Rührflügel beseitigt. Ein größeres Fassungsvermögen des Granulators zur Produktion in großem Maßstab wurde erreicht. Jedoch entspricht der Aufbau des Granulators immer noch dem eines Batch-Verfahrens.
Die weitere Entwicklung befasst sich mit dem kontinuierlichen Auswurf der fertigen Granulate. Nach dem „First-in first-out Effekt“ soll die zuerst in dem Granulator eingefüllte Substanz auch zuerst als fertiges Granulat den Topf verlassen. Die fertigen Granulatkörner sollen aufgrund der Zentrifugalkraft aus dem Granulatorbehälter befördert werden. Dafür wurde am Behälter ein Austragsfenster für fertige Granulate geöffnet (Abb. 4.5.4)

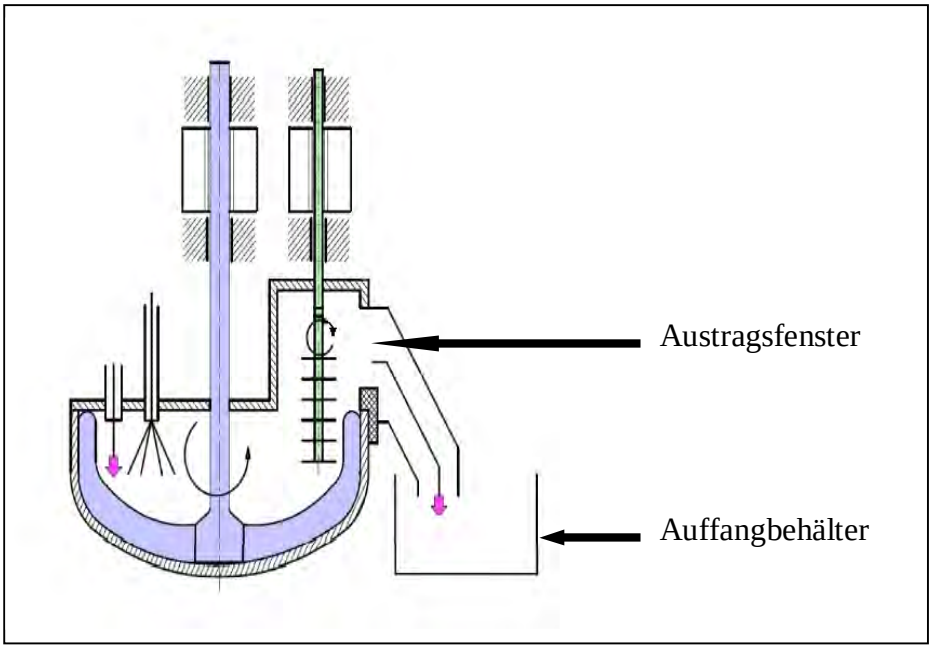


Abb. 4.5.4: Entwicklungsstadium IV von Easy Flow

Wie zu erwarten, befördert das ständig rotierende Rührwerk aufgrund der Zentrifugalkraft die fertigen Granulatkörner durch das Austragsfenster in einen Auffangbehälter.
Jedoch bildet sich im Ausgangsbereich wieder eine Todzone, in der sich Substanzen fest ablagern. Diese Ablagerungen haben zur Folge, dass zum einen wieder ein Anteil an ungranulierter Substanz vorhanden ist, zum anderem wird der Austritt fertiger Granulatkörner behindert. Der Einbau eines Abstreifers im Ausgangsbereich soll dieses Problem lösen (Abb. 4.5.5).

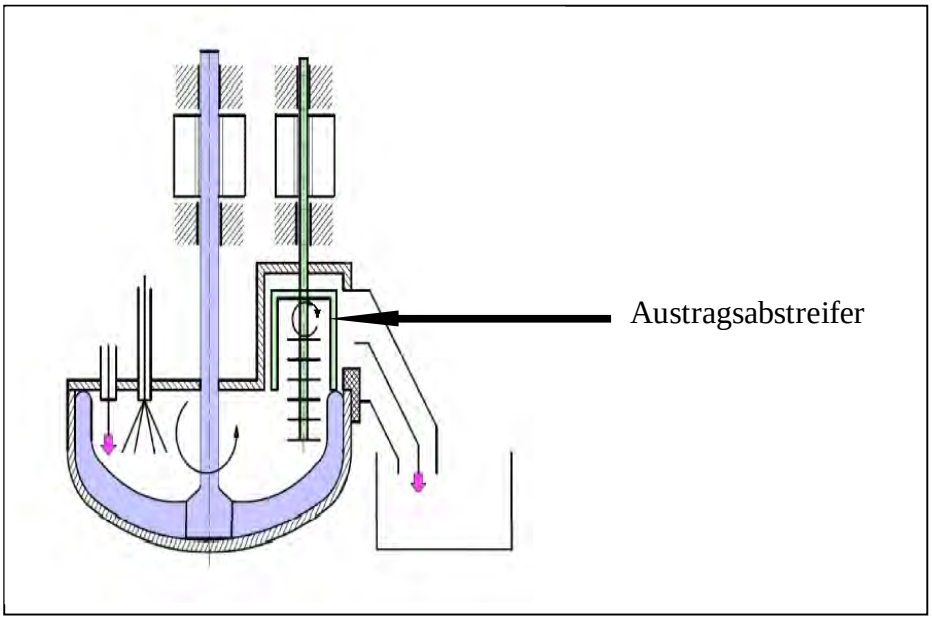


Abb. 4.5.5: Entwicklungsstadium V von Easy Flow

Nach der Beseitigung der Todzone am Ausgangsbereich lassen sich nun auch Substanzen mit schlechtem Fließverhalten problemlos kontinuierlich granulieren.

Eine gute Granulatqualität wird jedoch nicht erreicht. Die Granulatkörner besitzen nicht die gewünschte Festigkeit. Außerdem ist die Größenverteilung der Granulate zu breit. An das offenstehende Austragsfenster wurde daher ein Siebeinsatz (Abb 4.5.6) eingebaut. Die Maschenweite des Gitters soll die Größe der austretenden Granulatkörner nach oben hin begrenzen. Große Körner werden zurückgehalten, fallen zurück in den Topf und werden durch nochmaligen Kontakt mit dem Zerhacker in kleinere Körner zerteilt. Dadurch wird die Verweildauer der Granulate im Topf erhöht. Die Granulationszeit wird länger und folglich erhält man festere Granulatkörner.

Abb. 4.5.6: Siebeinsatz

Der Siebeinsatz kontrolliert den Austritt der Granulatgröße und erhöht zugleich die Festigkeit der Granulatkörner. Jedoch erreicht die Granulatkörner immer noch nicht die erforderliche Qualität. Die Verweildauer der Granulate im Granulator muss weiter erhöht werden, um eine gute Granulatqualität zu erreichen. Durch die Entwicklung eines tieferen Granulatortopfes soll die Strecke der Granulate bis zum Austrittsfenster verlängert und somit die Verweilzeit erhöht werden. Eine unendliche Verlängerung der Rührflügel ist jedoch nicht möglich, da das Rührwerk zunehmend an Stabilität verliert. Aufgrund dessen wird ein Abstreifer am Deckel des Granulatortopfes eingebaut (Abb. 4.5.7). Der Abstreifer ist am Rotor des Rührwerkes befestigt, sodass eine gleichzeitige Rotation mit dem Rührwerk ermöglicht wird. Um die Rotation des Abstreifers nicht zu behindern, muss zwangsläufig der Zerhacker gekürzt werden.

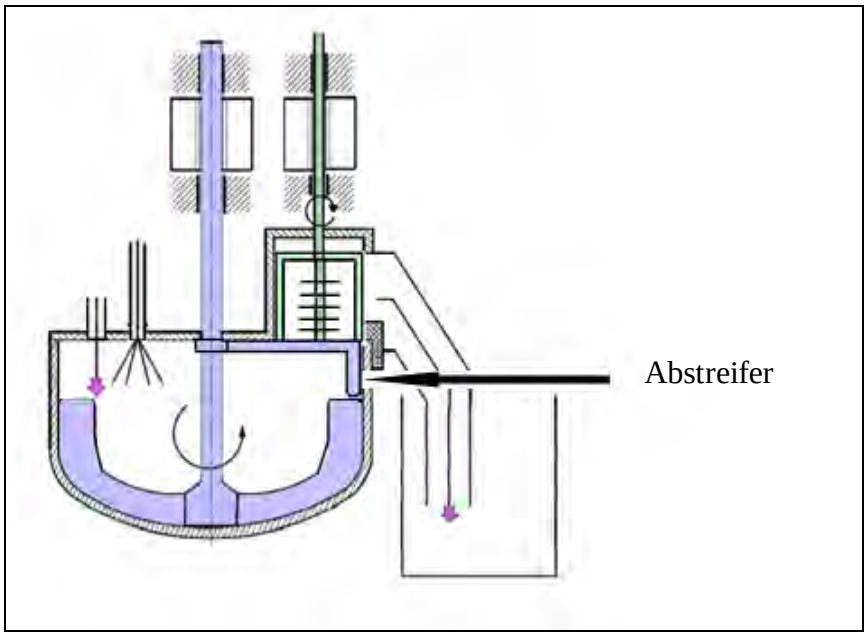


Abb. 4.5.7: Entwicklungsstadium VI von Easy Flow

Die Kürzung des Zerhackers im Entwicklungsstadium VI führt zum Verlust der Zerhackerfunktion. Die Granulatkörner erreichen nicht die Größe, die zum Austreten durch das Gitternetz erforderlich ist. Der Zerhacker wurde folglich ins Zentrum des Granulatortopfes verlegt (Abb. 4.5.8). Aus dem hufförmigen Austragsabstreifer wurde ein geschlossener, plattenförmiger Austragsabstreifer konstruiert, um den Abtransport der Granulate durch den Siebeinsatz zu verbessern (Abb. 4.5.9).

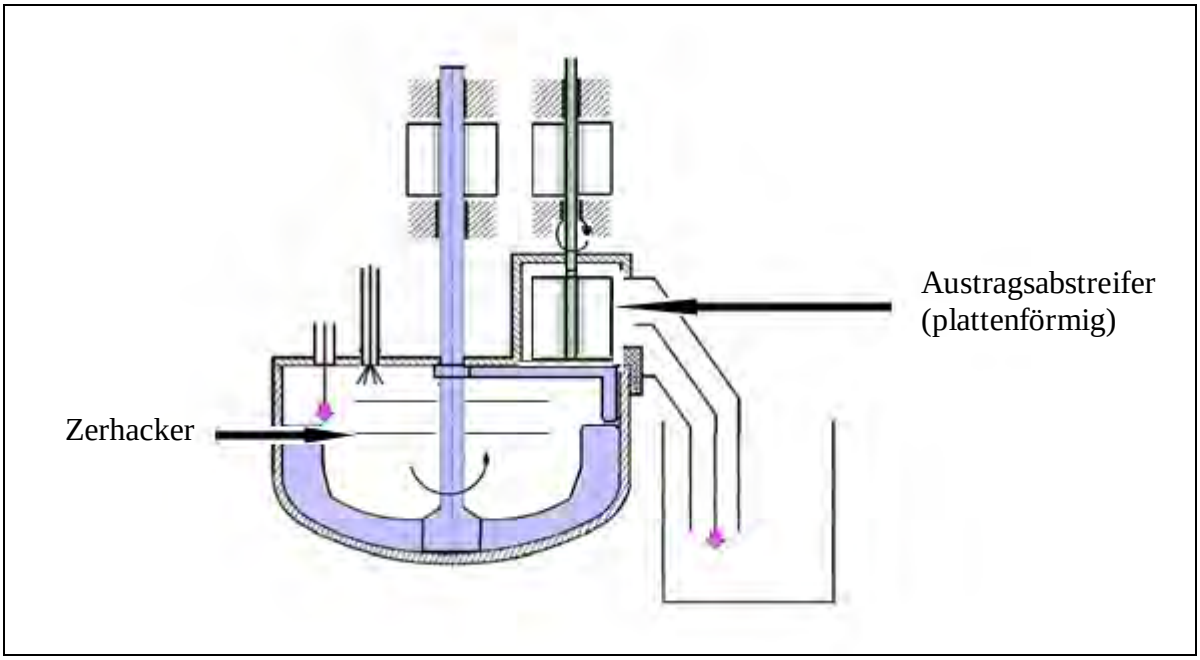


Abb. 4.5.8: Endstadium von Easy Flow

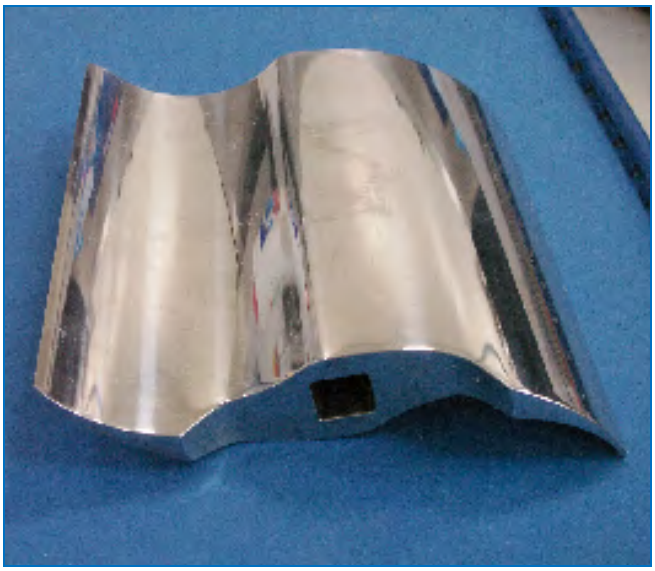


Abb. 4.5.9: Austragsabstreifer

In Abb. 4.5.8 ist das Endstadium der Entwicklung des Easy Flow-Granulators schematisch dargestellt. Eine kontinuierliche Granulation von schlecht fließenden Substanzen wird mit dieser Konstruktion ermöglicht. Durch die ständige Reibung des Rührwerkes und der beiden Abstreifer an der Granulatorwand entsteht Wärme im Inneren des Granulators. Diese Wärme hat einen negativen Einfluss auf die zu granulierenden Substanzen. Zur Kühlung des Granulators wurde letztendlich ein Kühlmantel eingebaut, durch den kontinuierlich kaltes Wasser fließt und die Innentemperatur des Granulators konstant hält. Eine kontinuierliche Granulation ohne Überhitzung des Granulators kann nun durchgeführt werden.

Trocknung

Die aus dem Granulator austretenden Granulate werden direkt zur Trocknung weitergeleitet. Am Austrittsfenster des Granulators ist ein Vakuumtrockner angebracht (Abb. 4.5.10). Der mit einem IR-Strahler ausgerüstete Vakuumtrockner ermöglicht eine schnelle und schonende Trocknung bei niedrigen Temperaturen. Das angelegte Vakuum beträgt 100 mbar. Hitzeempfindliche Substanzen können somit getrocknet werden. Im Trocknungsrohr befindet sich ein rotierender Abstreifer, der die Bildung von Feuchtenestern verhindert. Trocknungsrohr und Abstreifer rotieren in entgegengesetzter Richtung, wobei die Drehgeschwindigkeit des Abstreifers fast viermal so schnell ist wie die des Rohres. Dadurch wird das Granulatbett aufgewirbelt und eine bessere Wärmeübertragung auf die Granulate erreicht. Ebenfalls im Rohr eingebaut sind Temperaturmessfühler zur Kontrolle der Trocknungstemperatur. Das gesamte Trocknungsrohr befindet sich in einer Neigung von 2°, sodass die Granulate automatisch zum Ausgang des Rohres wandern.

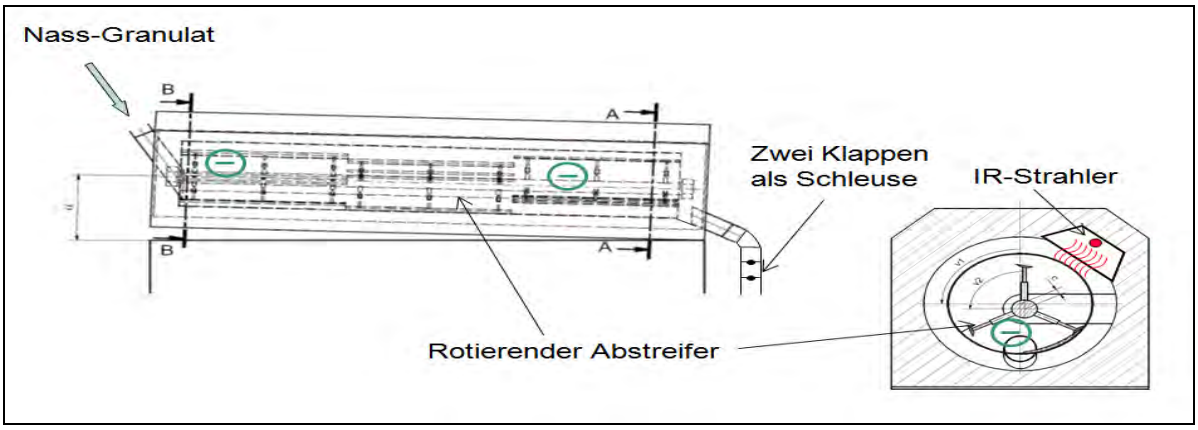


Abb. 4.5.10: Vakuumtrockner

Reinigung

Der Easy Flow kann ohne großen Aufwand gereinigt werden. Dazu wird an der Substanzzufuhröffnung Wasser eingeleitet. Durch kontinuierlichen Zufluss von heißen Wasser und Einstellen der höchsten Rührerdrehzahl reinigt sich sowohl der Granulator als auch der Trockner von selbst. Die im Trocknungsrohr eingebauten Sprühdüsen reinigen speziell die Ecken und Kanten des Trocknungsrohres. Vor einer weiteren Benutzung des Granulierers Easy Flow werden der Granulator und der Vakuumtrockner im geöffneten Zustand bei Raumtemperatur getrocknet.

Abbildungen der gesamten Maschine befinden sich in Kapitel 6.3.

4.5.2 Bestimmung der Verweilzeit von Lactose-Granulate im Granulator und Trockner

Die Verweilzeit der Substanz im Granulator ist von großer Bedeutung für die Qualität der Granulatkörner. Ist diese zu kurz, besitzen die Granlulatkörner nicht die erforderliche Festigkeit. Verbleib die Substanz aber zu lange im Granulator, kommt es zur Überbefeuchtung und schließlich zur Verklumpung einzelner Granulatkörner.

Nachfolgend wird die Verweilzeit der Granulation von Lactose (Granulac 200) aufgeführt.
5 % PVP (Kollidon 30) wird als Bindemittel der Substanz trocken beigemischt. Beim Start der Granulation wird 500 mg Methylenblau als Festsubstanz der zu granulierenden Substanz zugesetzt, welches als Farbindikator für die spätere photometrische Bestimmung dient. Die Geräteeinstellungen zu diesem Versuch ist in Kapitel 6.2.1 aufgeführt.

Die Abb. 4.5.11a stellt die Verweilzeit der Substanz im Granulator graphisch dar. Nach Granulationszeit von einer Minute befinden sich noch 50 %, nach ca. 2 Minuten 80 % und nach 5 Minuten nur noch weniger als 5 % der Ausgangssubstanz im Granulator.

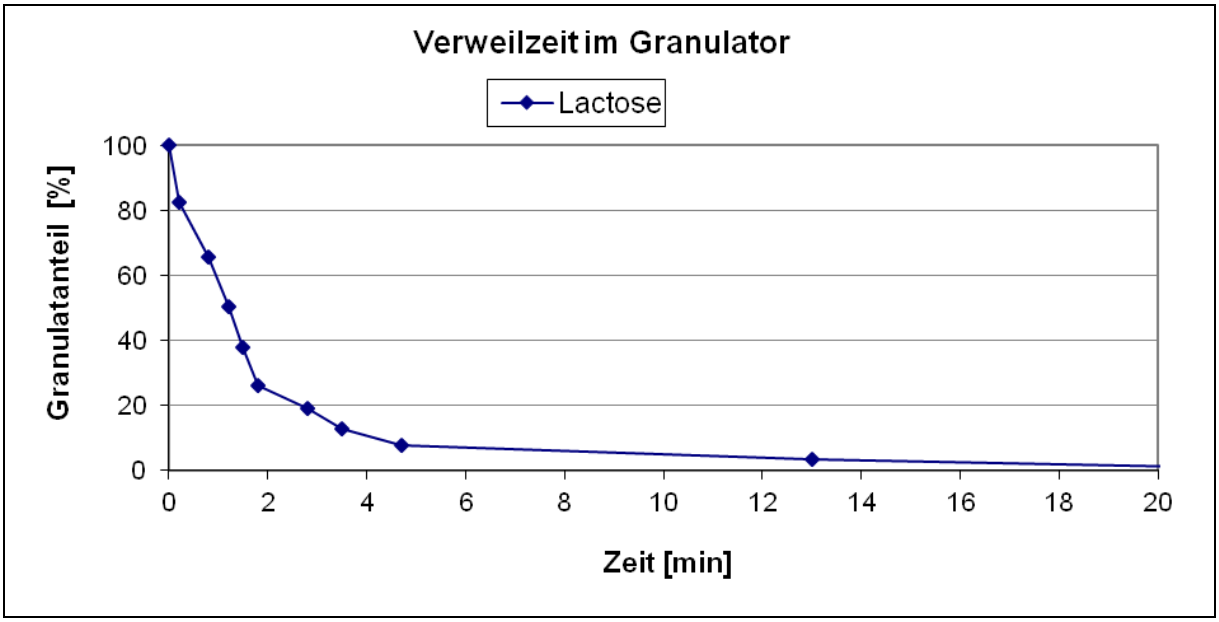


Abb. 4.5.11a: Verweilzeit im Granulator

In Abb. 4.5.11b ist die Gesamtdauer des Granulationsprozesses einschließlich der Trocknungszeit graphisch dargestellt. 80 % der Ausgangssubstanz verweilen ca. 10 min im Trockner. Nach maximal 20 min sind Granulator und Trockenrohr komplett entleert.

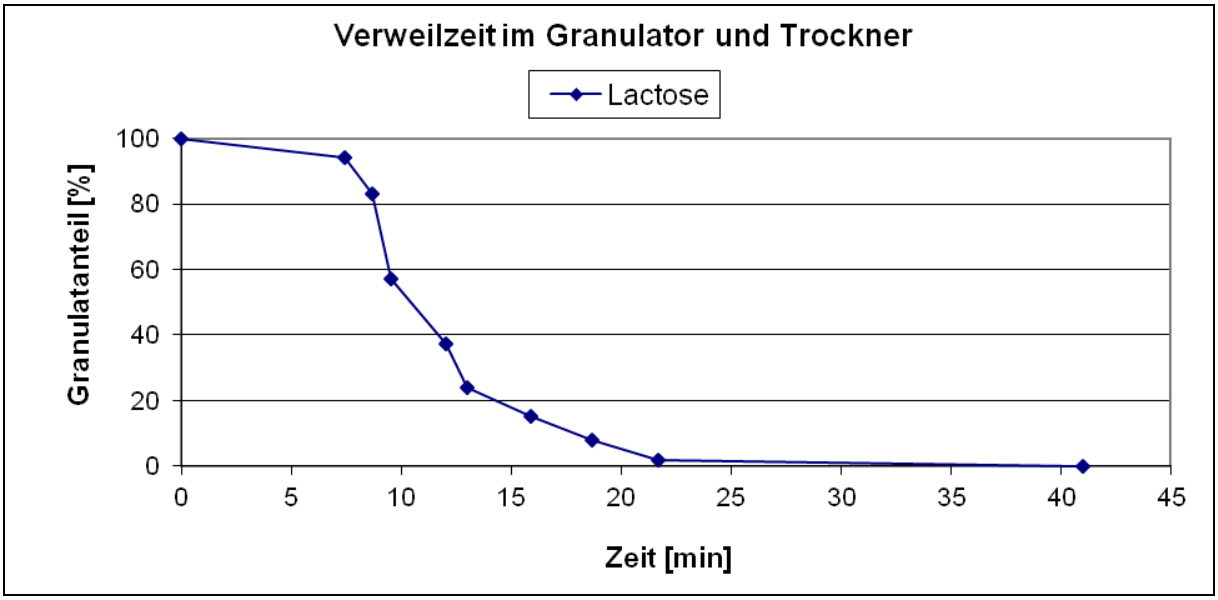


Abb. 4.5.11b: Verweilzeit im Granulator und Trockner

Der gesamte Prozess, vom ungranuliertem Zustand bis zum fertig getrockneten Granulat, beträgt maximal 30 min. Der Easy Flow ermöglicht somit eine kontinuierliche schnelle Granulation. Die dabei erhaltenen Granulate haben eine gute Qualität. In den folgenden Kapiteln werden die Granulate mit Hilfe der beschriebenen analytischen Methoden charakterisiert.

4.5.3 Granulateigenschaften von Paracetamol bei Variationen der Geräteparameter

Eine Veränderung der Geräteparameter kann die Qualität der Granulate beeinflussen. Um dies zu untersuchen, wurden folgende Änderungen am Gerät vorgenommen:

- Durchsatz
- Rührerdrehzahl
- Zerhackerdrehzahl
- Maschenweite des Siebeinsatzes

Die Substanzmischung für diese Versuche besteht aus 60 % Paracetamol, 20 % Lactose (Granulac 200) und 15 % Maisstärke. 5 % PVP (Kollidon 30) als Bindemittel sowie 0,5 % Aerosil als Fließregulierungsmittel werden der Mischung trocken beigemischt. Durch Regulierung der Wasserzufuhrgeschwindigkeit wird die Feuchte der Mischung während der Granulation auf 15,3 % konstant gehalten. Die Geschwindigkeit des Austragsabstreifers wird auf 500 U/min eingestellt. Die restlichen variablen Geräteparameter für die Versuche sind in Kapitel 6.2.2 angegeben.

4.5.3.1 Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung von Paracetamol

Bei einer Verringerung der Zufuhrgeschwindigkeit der Substanz (Kapitel 6.2.2 Versuch A, D, E) ist eine Verschiebung der Partikelgröße hinzu größeren Granulatkörnern zu beobachten (Abb. 4.5.12). Die Füllhöhe des Granulatortopfes ist bei einer langsamen Zufuhrgeschwindigkeit niedriger, sodass der Weg der Granulate bis zum Austrittsfenster verlängert wird. Die Granulationszeit wird länger und die Bildung größerer Granulatkörner wird dadurch gefördert.

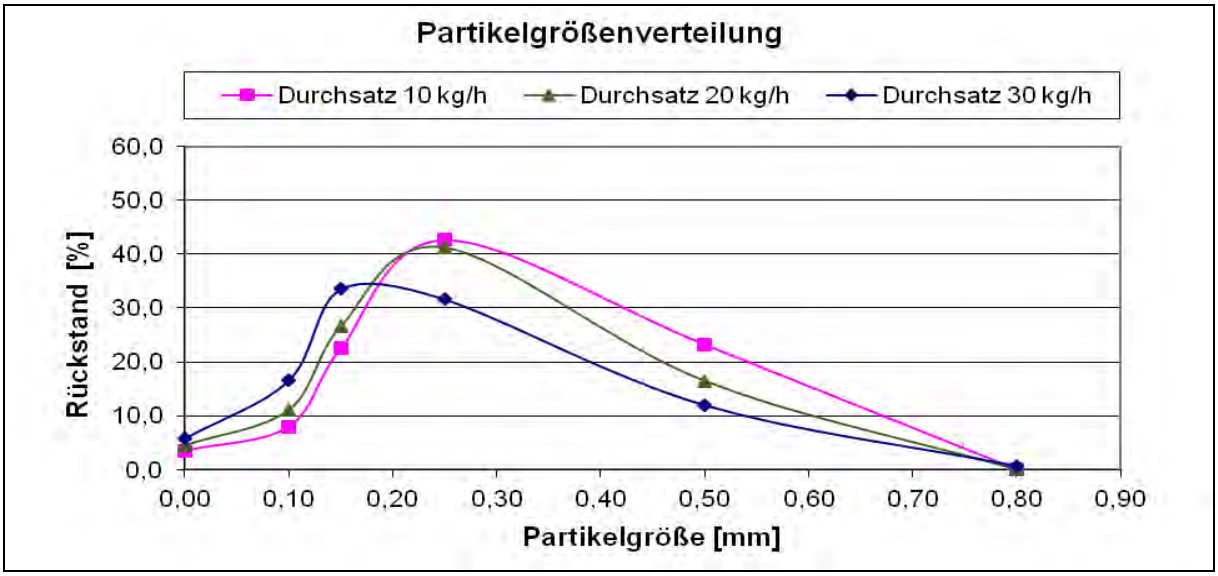


Abb. 4.5.12: Partikelgrößenverteilung von Paracetamol bei Veränderung des Durchsatzes

Die Erhöhung der Rührerdrehgeschwindigkeit (Kapitel 6.2.2 Versuch A, B, C) hat zur Folge, dass der Anteil an kleinen Granulatkörner ansteigt und der der großen Granulate abnimmt (Abb. 4.5.13). Bei Erhöhung der Drehgeschwindigkeit steigt die Fliehkraft an. Wegen der hohen Fluggeschwindigkeit werden die Granulate viel schneller zum Topfausgang befördert, sodass die Granulationszeit dadurch verkürzt wird, was schließlich zur Bildung kleinere Granulatkörner führt.

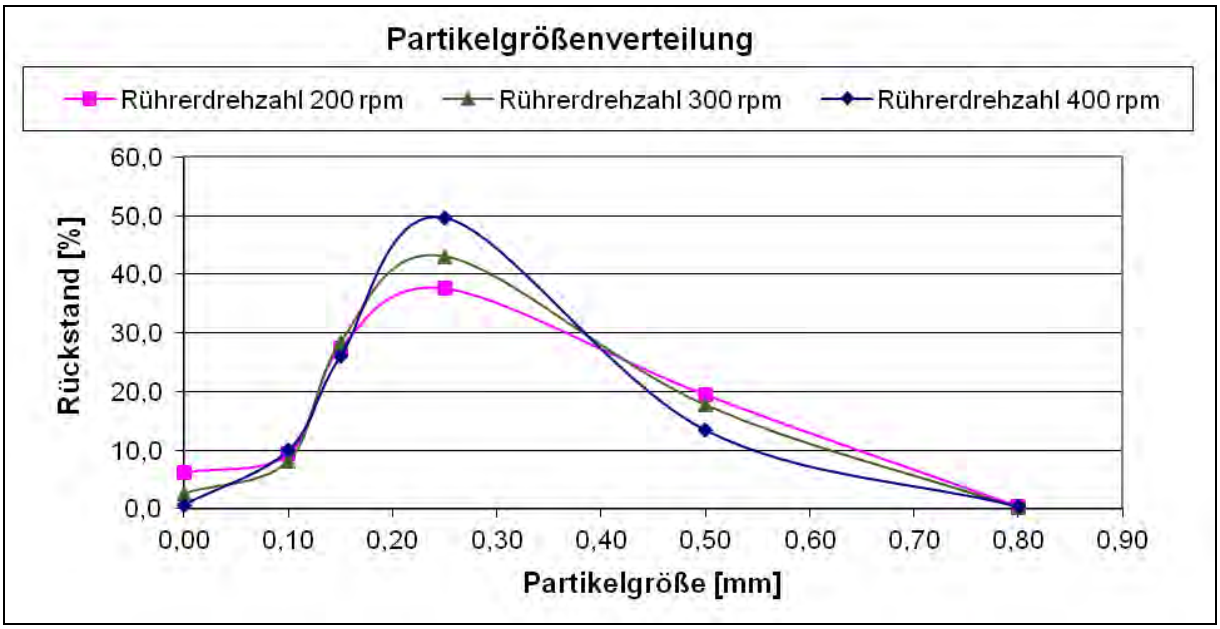


Abb. 4.5.13: Partikelgrößenverteilung von Paracetamol bei Veränderung der Rührerdrehzahl

Die Erhöhung der Zerhackerdrehgeschwindigkeit (Kapitel 6.2.2 Versuch A, F, G) führt zu keiner Veränderung der Partikelgrößenverteilung der Granulate (Abb. 4.5.14). Bei Verlagerung des Zerhackers ins Zentrum des Granulators ist von vornherein zu vermuten, dass der Zerhacker seine ursprüngliche Funktion zum großen Teil verliert. Ein völliger Verzicht auf den Zerhacker ist nicht möglich, da dieser zusätzlich die Aufgabe hat, die Granulatkörner zum Teil wieder in den Topf zurück zu drücken, was eine Verlängerung der Granulationszeit bewirkt. Die ursprüngliche Aufgabe des Zerhackers wird vom Austragsabstreifer sowie vom Gitternetzfenster übernommen.

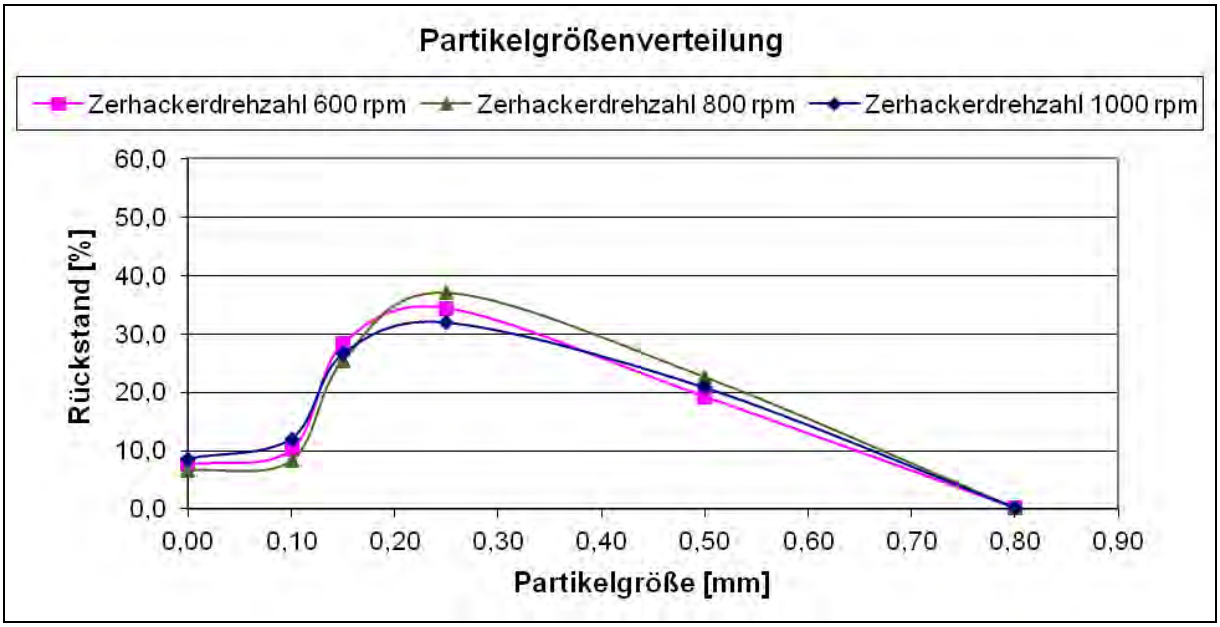


Abb. 4.5.14: Partikelgrößenverteilung von Paracetamol bei Veränderung der Zerhackerdrehzahl

Ein kleines Gitternetzfenster führt zum Erhalt einer engeren Partikelgrößenverteilung im Vergleich zu einem größeren Gitternetzfenster (Abb. 4.5.15). In Kapitel 6.2.2 unter Versuch G und J sind die restlichen Geräteparameter aufgeführt.

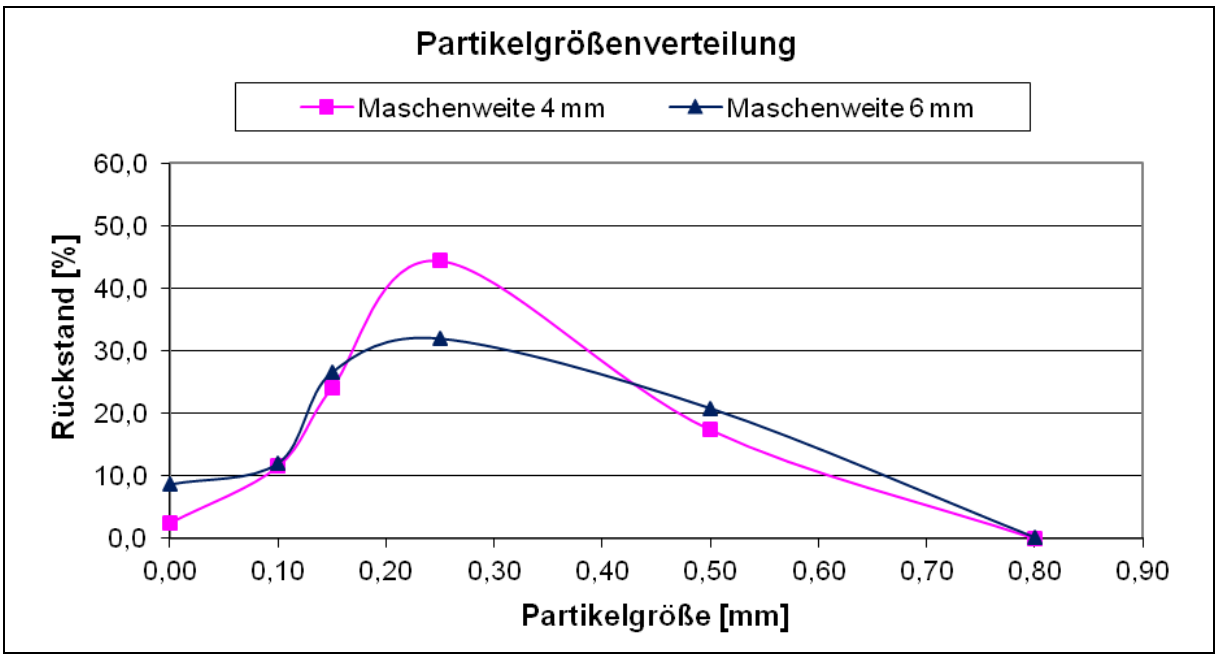


Abb. 4.5.15: Partikelgrößenverteilung von Paracetamol bei Veränderung der Maschenweite des Siebeinsatzes

4.5.3.2 Einfluss auf das Fließverhalten

Das Fließverhalten der Granulate wird durch den Hausner-Faktor bzw. Kompressibilitätsindex beschrieben (Kapitel 3.2.5). Diese beiden Faktoren werden aus der Bestimmung der Schütt- und der Stampfdichte berechnet. Die genauen Daten sind in Kapitel 6.2.3 aufgeführt. Das Fließverhalten der hergestellten Granulate liegt im Bereich gut bis ausgezeichnet (Tab. 4.5.1). Folglich hat eine Veränderung der Geräteparameter keine nennenswerten Auswirkung auf das Fließverhalten der Granulate.

Versuch	Hausner-Faktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten
A	1,1257	11	gut
B	1,1395	12	gut
C	1,0909	8	ausgezeichnet
D	1,1193	11	gut
E	1,1376	12	gut
F	1,1429	13	gut
G	1,1292	11	gut
J	1,1643	14	gut

Tab. 4.5.1: Fließverhalten bei unterschiedlichen Geräteeinstellungen (Kapitel 6.2.2)

4.5.3.3 Einfluss auf die Tensile strength

Die Abb. 4.5.16 bis Abb. 4.5.19 bestätigen nochmal die in Kapitel 4.5.3.1 dargestellten Ergebnisse. Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der Partikelgrößenverteilung und der Tensile strength. Je breiter die Partikelgrößenverteilung, umso kleiner wird die Tensile strength.

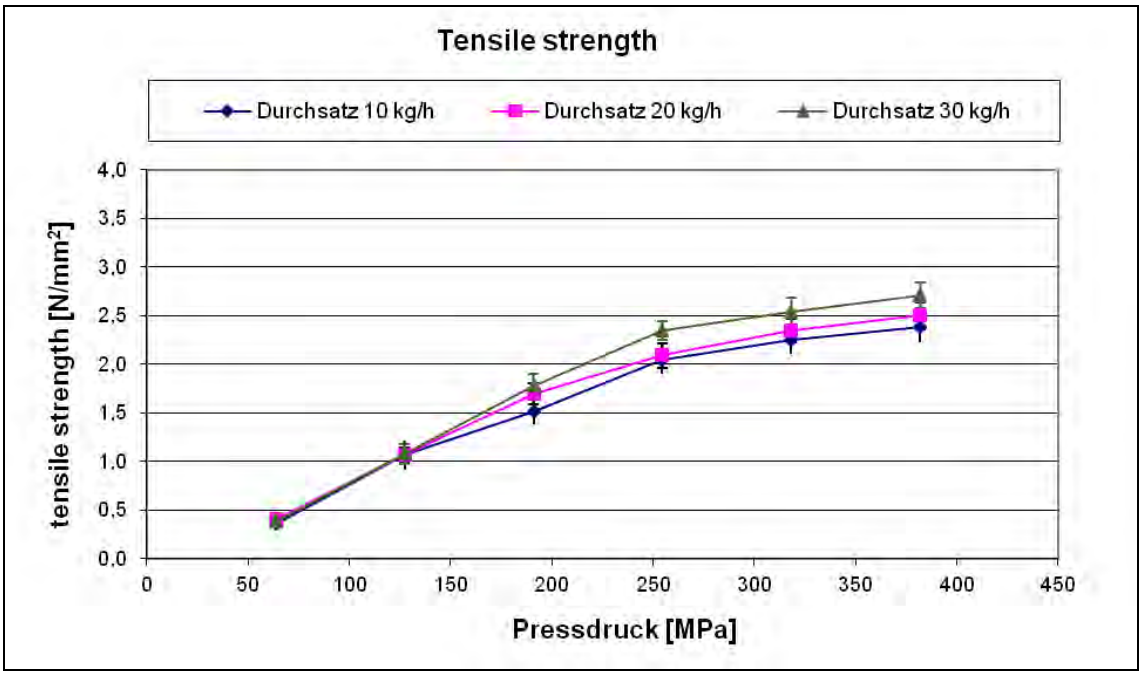


Abb. 4.5.16: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Paracetamol bei Veränderung des Durchsatzes

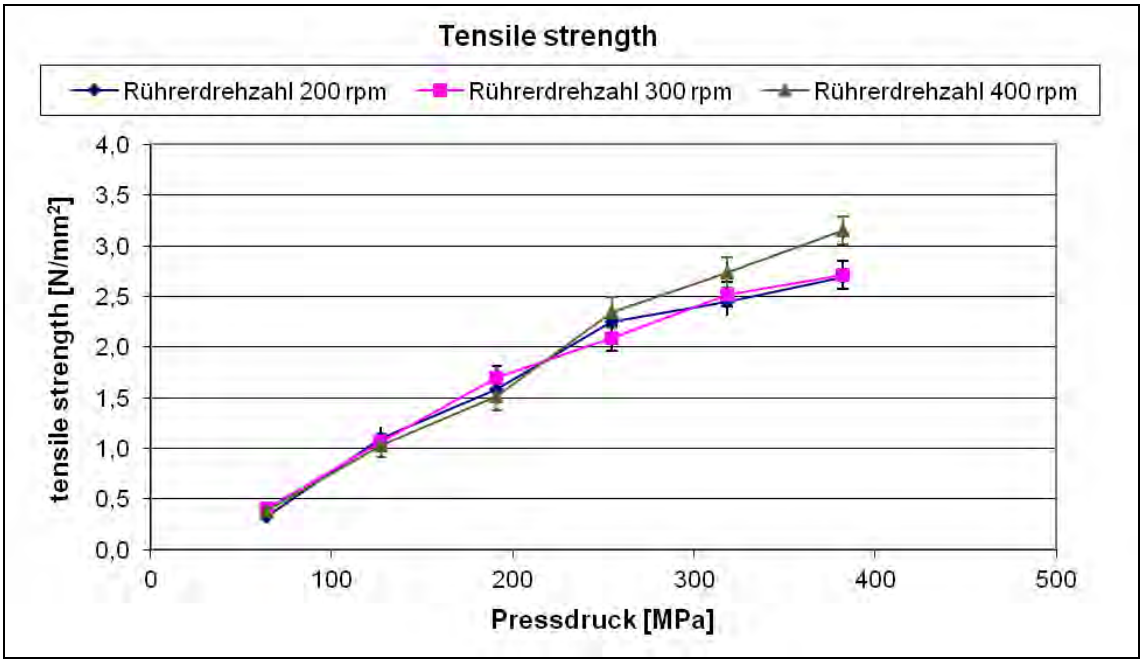


Abb. 4.5.17: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Paracetamol bei Veränderung der Rührerdrehzahl

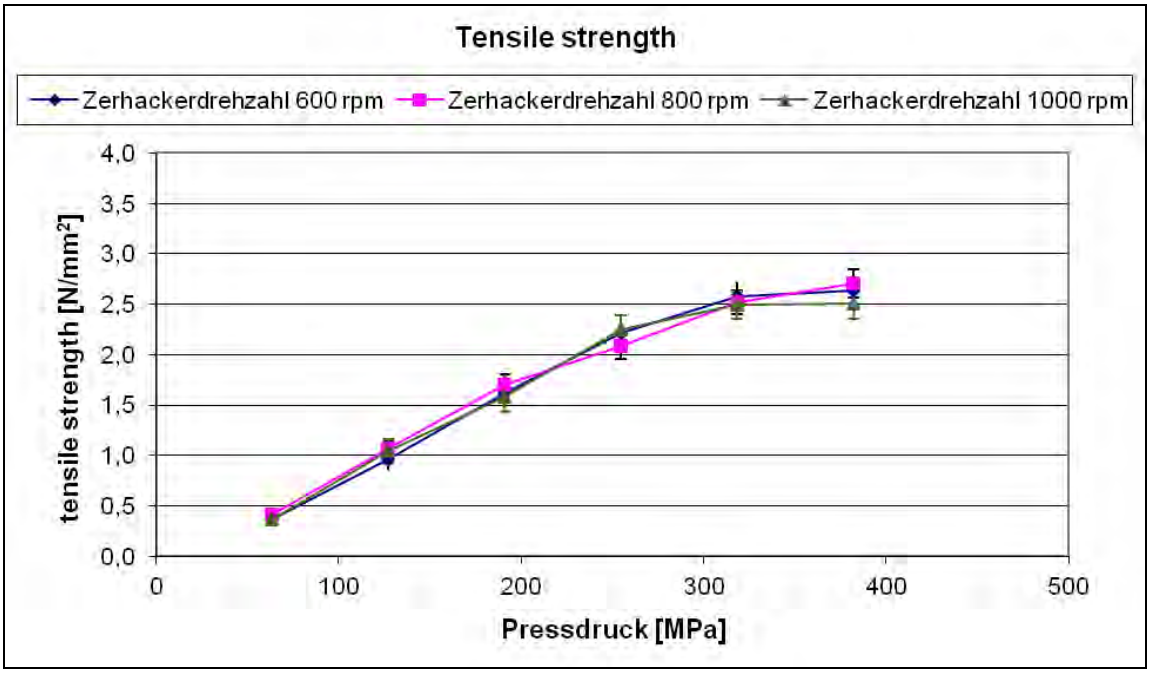


Abb. 4.5.18: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Paracetamol bei Veränderung der Zerhackerdrehzahl

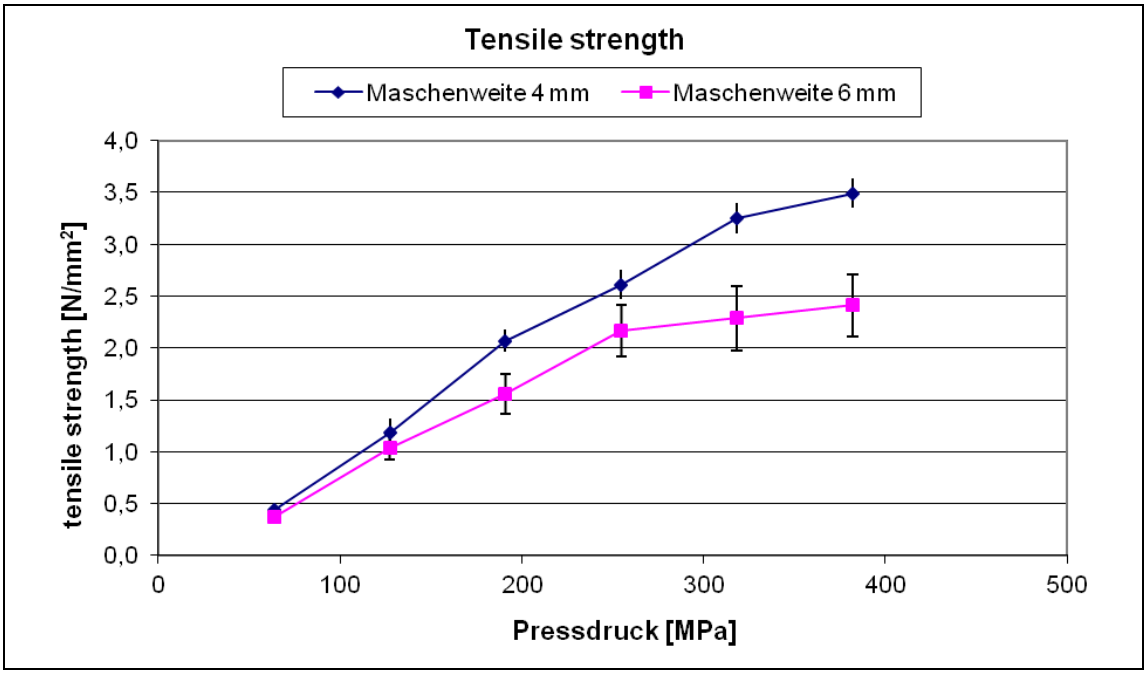


Abb. 4.5.19: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Paracetamol bei Veränderung der Maschenweite des Siebeinsatzes

4.5.3.4 Einfluss auf die Porosität der Tabletten

Die Porosität wird rechnerisch aus der scheinbaren und pyknometrischen Dichte ermittelt (Tab. 4.5.2). Die genauen Messdaten für die Berechnung sind in Kapitel 6.2.4 aufgeführt. Die Porosität der Tabletten liegt zwischen 8 % und 9 %. Eine Veränderung der Geräteparameter hat scheinbar keinen oder nur geringen Einfluss auf das Ergebnis.

Versuch	Porosität [%]
A	9,583
B	8,974
C	8,934
D	9,658
E	9,260
F	9,405
G	9,864
J	9,385

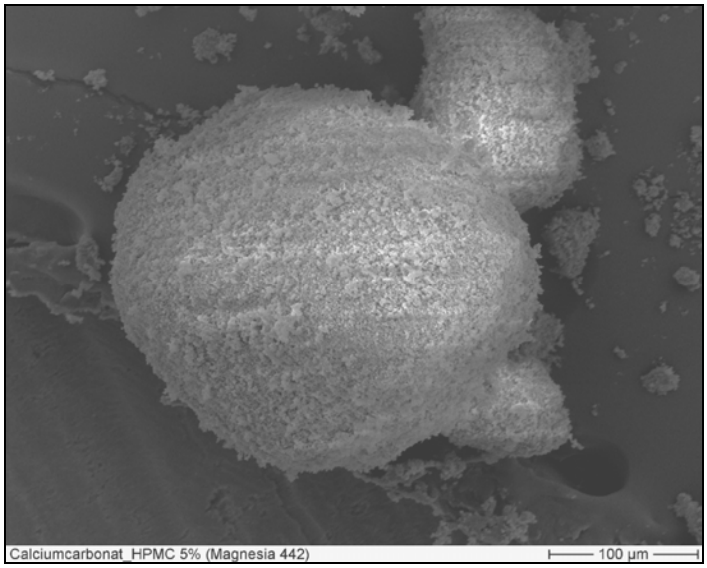
Tab. 4.5.2: Porosität der Tabletten bei unterschiedlichen Geräteeinstellungen

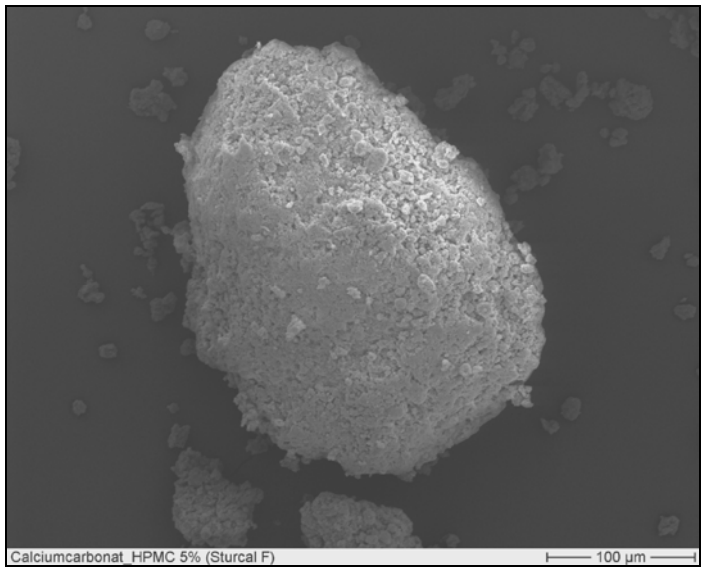
4.5.4 Granulation von leichtem Calciumcarbonat

In den vorangegangenen Kapitel wurde der Easy-Flow-Granulator mit einfach zu granulierenden Substanzen auf seine Granulierfähigkeit getestet. Nach den vielversprechenden Ergebnissen sollten nun die Eignung des Granulators für schwierig granulierende Substanzen überprüft werden. Dazu sollen die drei leichten Calciumcarbonate Magnesia 442, Sturcal F und Precarb 400 (Kapitel 3.1.1) granuliert werden. 5 % HPMC als Bindemittel und 0,5 % Aerosil als Fließregulierungsmittel werden dem Calciumcarbonat jeweils trocken beigemischt. Die Geräteeinstellungen für diese Versuche sind in Kapitel 6.2.5 beschrieben.

Die REM-Aufnahmen in Abb. 4.5.20 zeigen bei einer 250-fachen Vergrößerung eindeutig eine feste Struktur der erhaltenen Granulatkörner. Die Granulatkörner haben zum größten Teil eine kugelige Form, die für ein gutes Fließverhalten von Bedeutung ist. Aus den in Tab. 4.5.3 angegebenen Werte, lässt sich für alle drei Calciumcarbonat-Proben ein zufriedenstellendes bis ausgezeichnetes Fließverhalten ableiten. In Abb. 4.5.21 ist die enge Partikelgrößenverteilung der Granulate erkennbar. Die Granulatkörner besitzen im Durchschnitt eine Größe von 200 µm bis 400 µm. Die daraus hergestellten Tabletten weisen eine ausreichend gute mechanische Festigkeit auf. Die Tensile strength liegt bei allen drei Proben über 2,70 N/mm^2 (Abb. 4.5.22).

Zusammenfassend lässt sich leichtes Calciumcarbonat gut mit dem Granulierer Easy Flow granulieren.

a)


b)


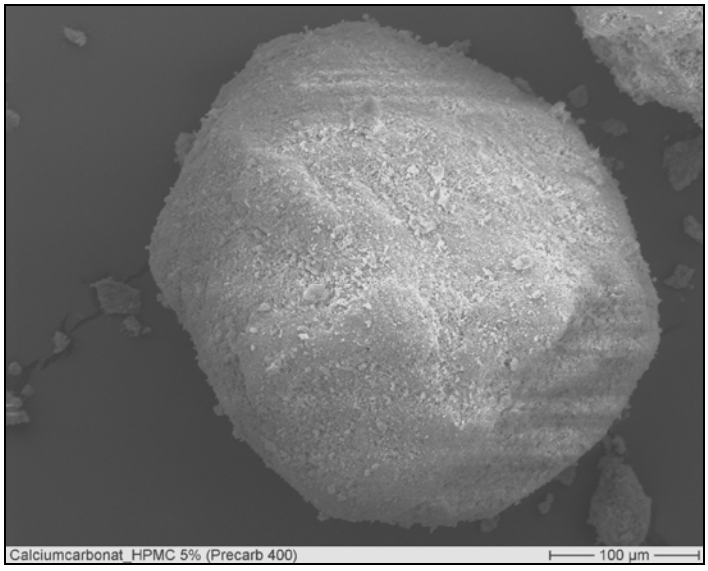
c)


Abb. 4.5.20 REM-Aufnahme der Granulate von leichtem Calciumcarbonat, Magnesia 442 (a), Sturcal F (b), Precarb 400 (c)

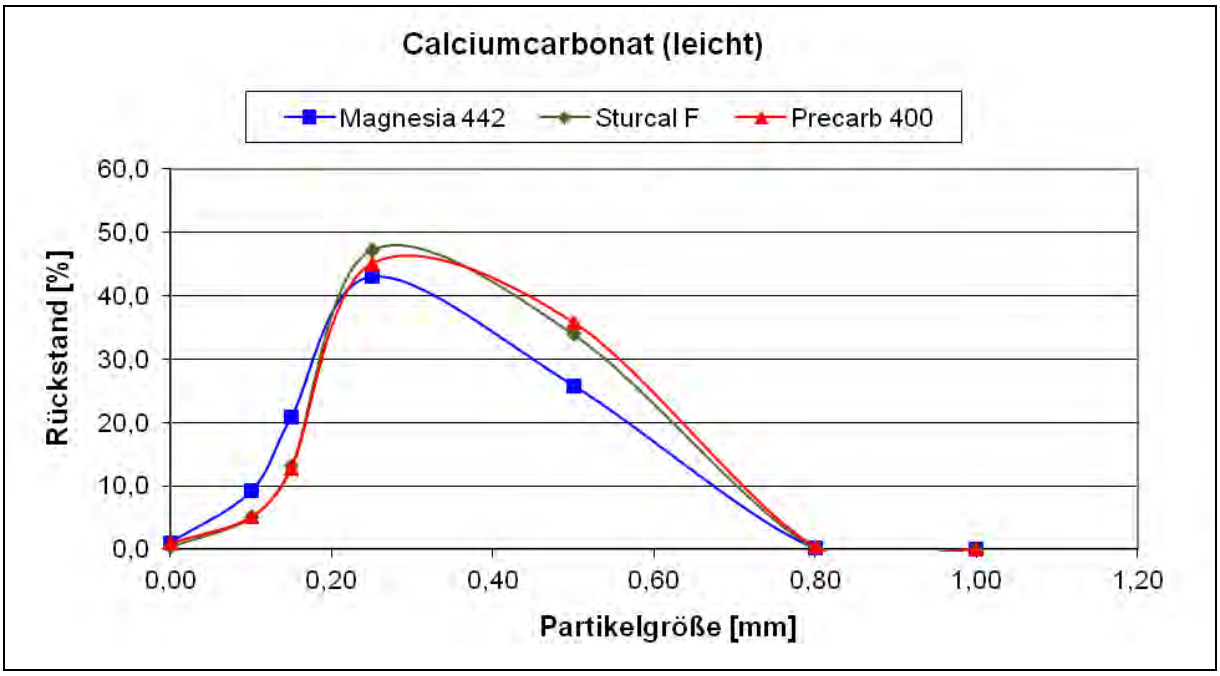


Abb. 4.5.21: Partikelgrößenverteilung von leichtem Calciumcarbonat

Calciumcarbonat	Hausnerfaktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten
Magnesia 442	1,17	14	gut
Sturcal F	1,22	18	zufriedenstellend
Precarb 400	1,08	8	ausgezeichnet

Tab. 4.5.3: Fließverhalten von leichtem Calciumcarbonat

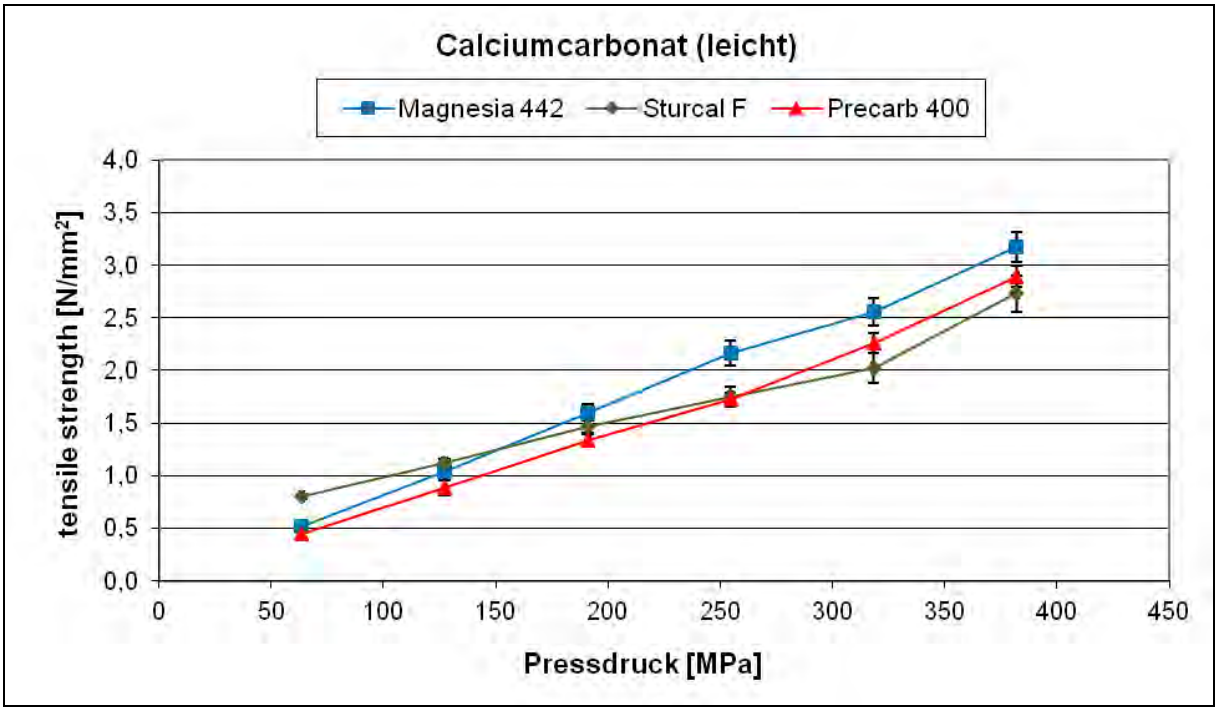


Abb. 4.5.22: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von leichtem Calciumcarbonat

4.5.5 Granulation von schwerem Calciumcarbonat

Calciumcarbonat (schwer, Magnesia 449) wird mit 5 % HPMC vermischt und anschließend durch Zusatz von Wasser granuliert. In der Mischung ist 0,5 % Aerosil zur Verbesserung des Fließverhaltens enthalten. Die Geräteeinstellungen sind in Kapitel 6.2.6 beschrieben.

Ähnlich wie bei dem leichten Calciumcarbonat sehen die Ergebnisse von schwerem Calciumcarbonat aus. Die Granulatkörner haben einen festen Aufbau und eine kugelige Form (Abb. 4.5.23). Die Partikelgrößenverteilung verläuft relativ symmetrisch (Abb. 4.5.24). Die mittlere Granulatgröße liegt ungefähr bei 500 µm. Die Granulate zeigen ein gutes Fließverhalten (Tab. 4.5.4). Bei einem Pressdruck von etwa 380 MPa erreichen die Tabletten eine ausreichend gute mechanische Festigkeit von ca. 2,10 N/mm^2 (Abb. 2.5.25).

Die Ergebnisse deuten auf eine gute Granulierfähigkeit des Granulators Easy Flow für schwere Calciumcarbonate hin.

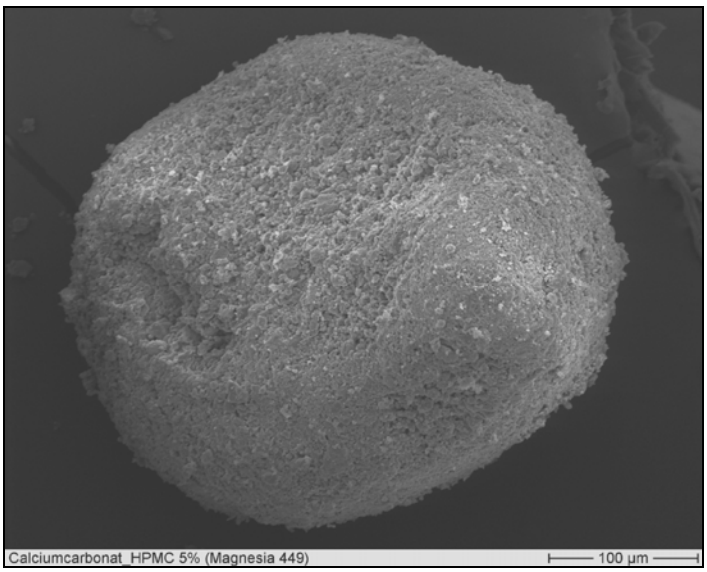


Abb. 4.5.23: REM-Aufnahme eines Granulatkorns von schwerem Calciumcarbonat (Magnesia 449)

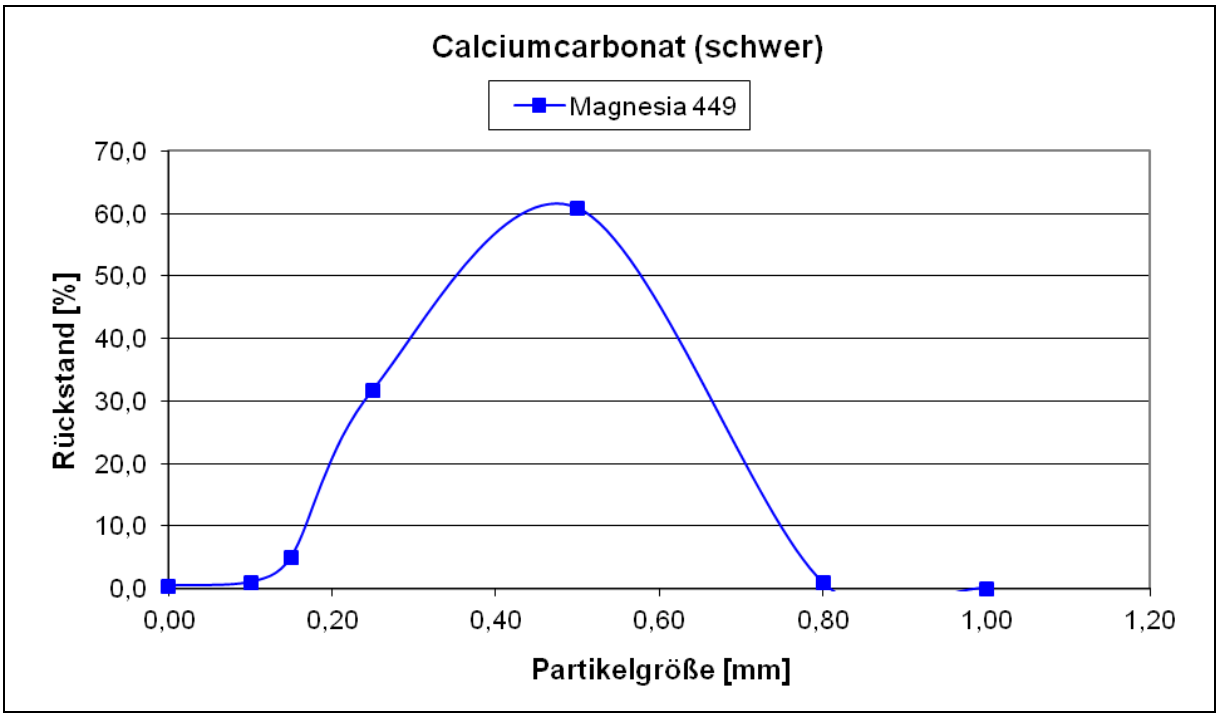


Abb. 4.5.24: Partikelgrößenverteilung von schwerem Calciumcarbonat (Magnesia 449)

Calciumcarbonat	Hausnerfaktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten
Magnesia 449	1,12	11	gut

Tab. 4.5.4: Fließverhalten von schwerem Calciumcarbonat (Magnesia 449)

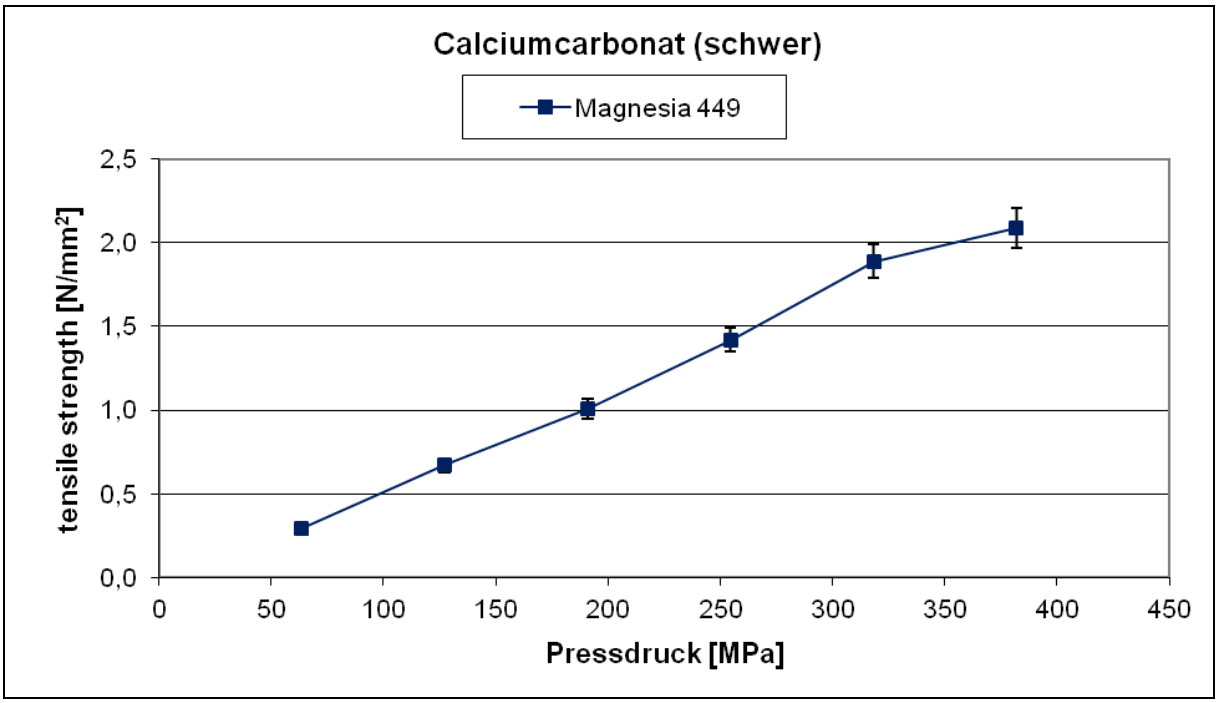


Abb. 4.5.25: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von schwerem Calciumcarbonat (Magnesia 449)

4.5.6 Granulation von Ibuprofen

Ibuprofen wird mit 5 % HPMC trocken vermischt und anschließend durch Wasserzusatz granuliert. Die Geräteeinstellungen sind in Kapitel 6.2.7 beschrieben.

In Abb. 4.5.26 ist die kompakte kugelartige Form eines Granulatkornes deutlich erkennbar. Diese Art von Formen ist eine wichtige Voraussetzung für ein gutes Fließen der Granulate. Das ausgezeichnet gute Fließverhalten spiegelt sich auch in den guten Werten für den Hausner-Faktor und den Kompressibilitätsindex wider (Tab. 4.5.5). Die durchschnittliche Größe der Granulate liegt zwischen 100 µm und 300 µm (Abb. 4.5.27). Ähnlich wie bei den Calciumcarbonaten erreichen die Ibuprofen-Tabletten bei einem Pressdruck von 380 MPa eine Tensile strength von etwa 2,10 N/mm^2 (Abb. 4.5.28). Die Tabletten besitzen somit eine ausreichend gute Festigkeit für eine Weiterverarbeitung.

Die erhaltenen Ergebnisse deuten auf eine gute Granulierbarkeit von Ibuprofen mit dem Easy-Flow-Granulator hin.

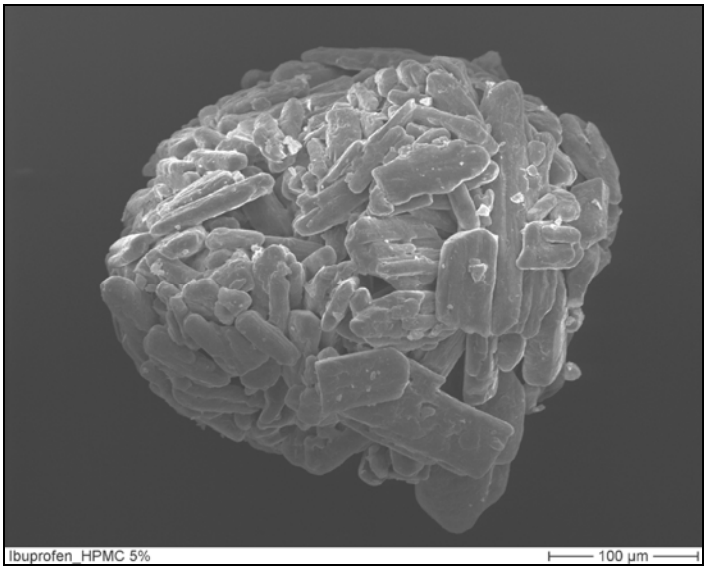


Abb. 4.5.26: REM-Aufnahme eines Granulatkorns von Ibuprofen

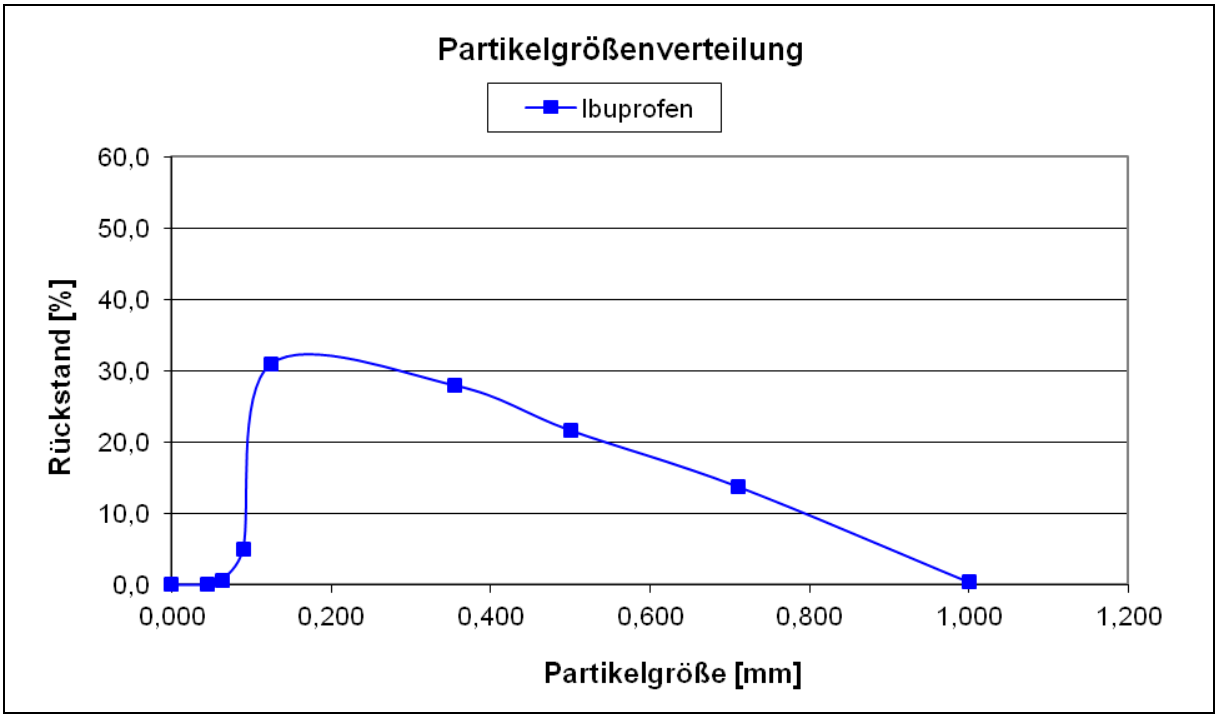


Abb. 4.5.27: Partikelgrößenverteilung von Ibuprofen

Wirkstoff	Hausnerfaktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten
Ibuprofen	1,08	8	ausgezeichnet

Tab. 4.5.5: Fließverhalten von Ibuprofen

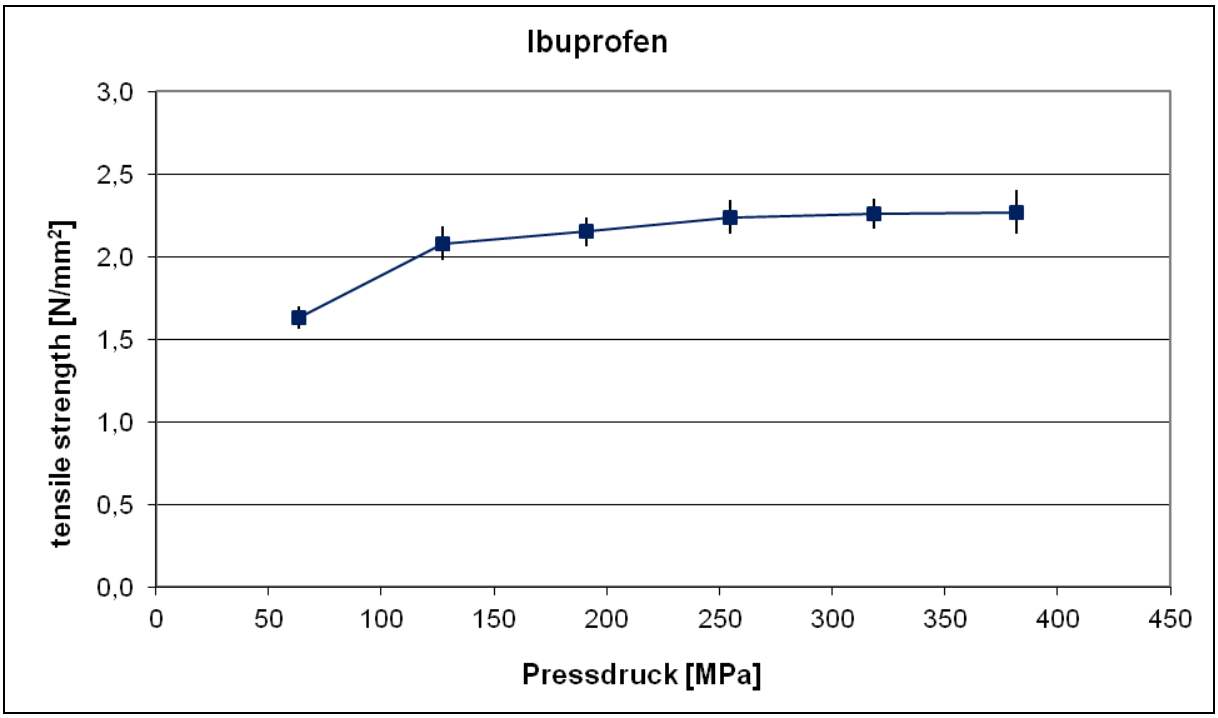


Abb. 4.5.28: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Ibuprofen

4.5.7 Granulation von Metformin

In Tab. 4.5.6 ist eine kommerzielle Metformin-Formulierung angegeben. Standardmäßig wird diese Formulierung mit der Wirbelschicht granuliert. Die Formulierung soll nun auf Granulierbarkeit mit dem Easy Flow überprüft werden. Die Geräteeinstellungen für diesen Versuch sind in Kapitel 6.2.8 beschrieben.

Substanz	Gehalt [%]
Metformin	73
Dicalciumphosphat	12
MCC	7,5
Croscarmellose-Na	3,2
PVP K29-32	4,25
Mg-stearat	0,15

Tab. 4.5.6: Metformin-Formulierung

In Abb. 4.5.29 zeigt ein Granulat, das mit dem Easy-Flow-Granulator hergestellt wurde. Das Granulatkorn hat eine ovale Form und ist sehr kompakt aufgebaut. Es liegt eine enge symmetrische Partikelgrößenverteilung vor (Abb. 4.5.30). Die mittlere Größe der Granulatkörner beträgt ca. 250 µm. Die Granulate weisen ein gutes Fließverhalten auf (Tab. 4.5.7).

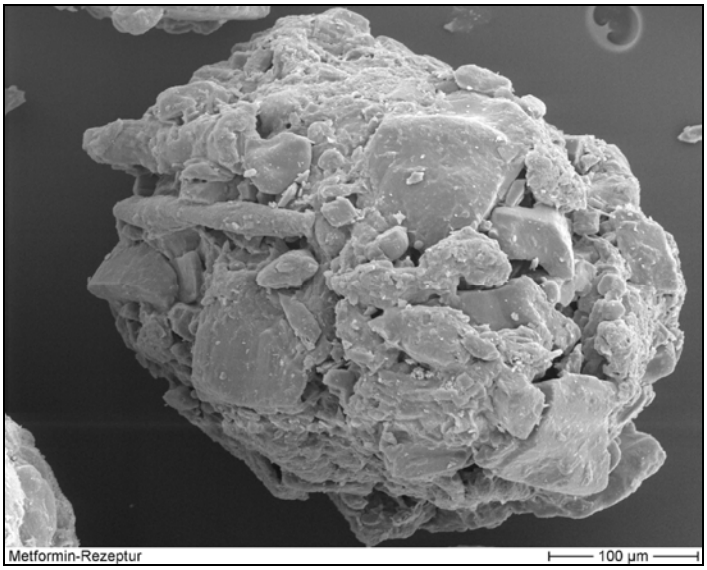


Abb. 4.5.29: REM-Aufnahme eines Granulatkorns von der Metformin-Rezeptur

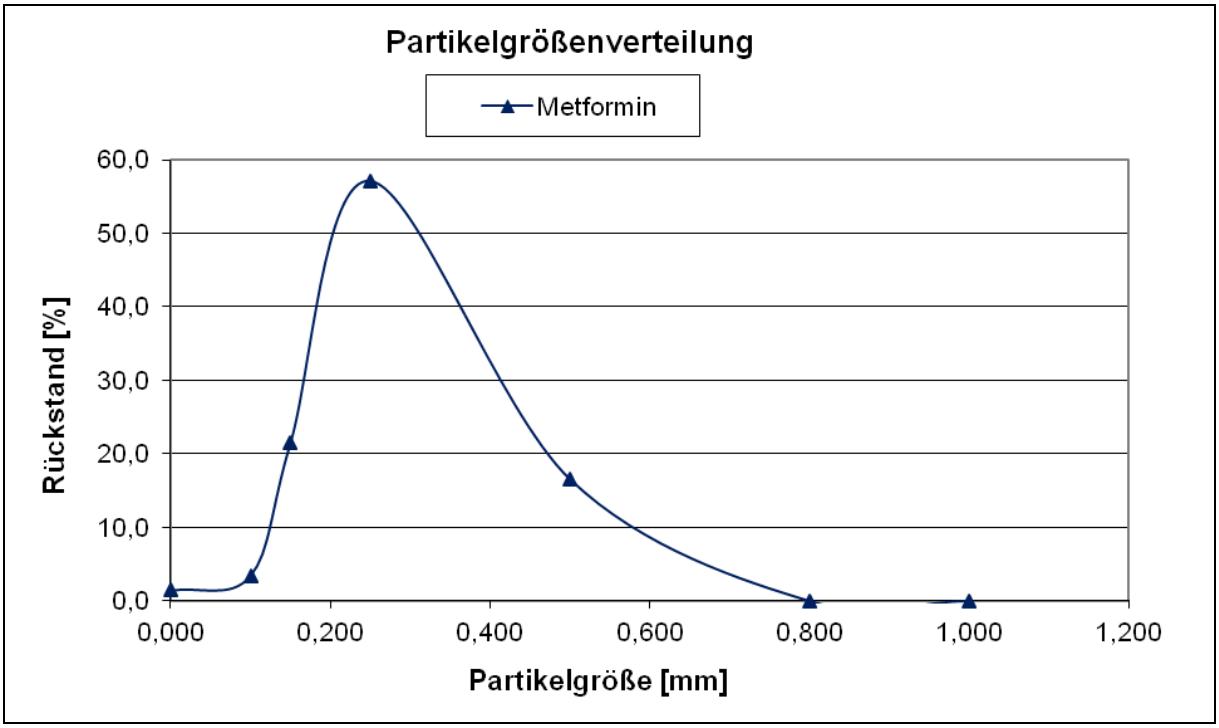


Abb. 4.5.30: Partikelgrößenverteilung von der Metformin-Formulierung

Wirkstoff	Hausnerfaktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten
Metformin	1,16	14	gut

Tab. 4.5.7: Fließverhalten von der Metformin-Formulierung

Nachfolgend werden die hergestellten Tabletten auf mechanische Festigkeit, Porosität, Abrieb, Zerfallszeit und Freisetzung untersucht.

Die Tabletten erreichen eine Tensile strength von ca. 3,0 N/mm^2 (Abb. 4.5.31). Dies deutet auf eine hohe Festigkeit hin. Die Porosität der Tabletten beträgt 8,9 % (Tab. 4.5.8). Der Abrieb liegt mit 0,53 % unterhalb der erlaubten 1 %-Grenze und die Zerfallszeit der Tabletten beträgt 3:51 min (Tab. 4.5.8). Die Prüfungen auf Abriebfestigkeit und Zerfallszeit entsprechen somit den Anforderungen nach EuAB für nicht überzogene Formulierungen. Die Tabletten setzen innerhalb von 30 min 75 % ihres Wirkstoffes frei (Abb. 4.5.32).

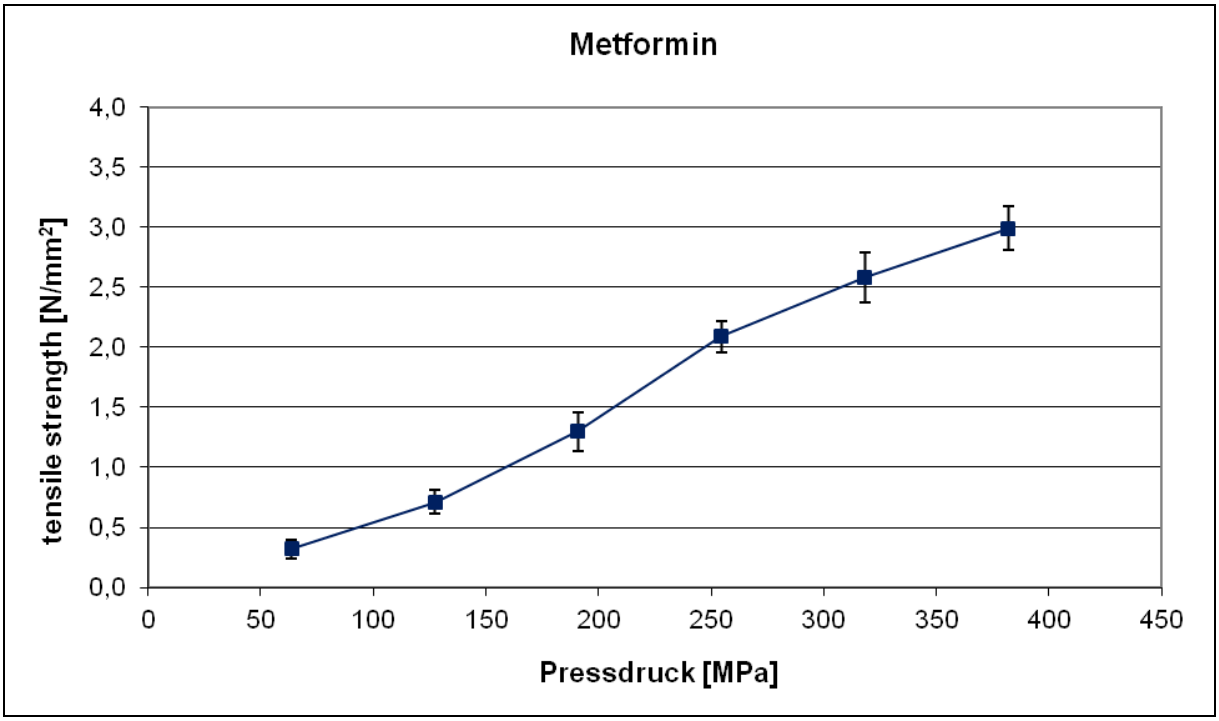


Abb. 4.5.31: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von der Metformin-Formulierung

Wirkstoff	Porosität [%]	Abrieb [%]	Zerfallszeit [min]
Metformin	8,869	0,53	3:51

Tab. 4.5.8: Porosität, Abrieb und Zerfallszeit von der Metformin-Formulierung

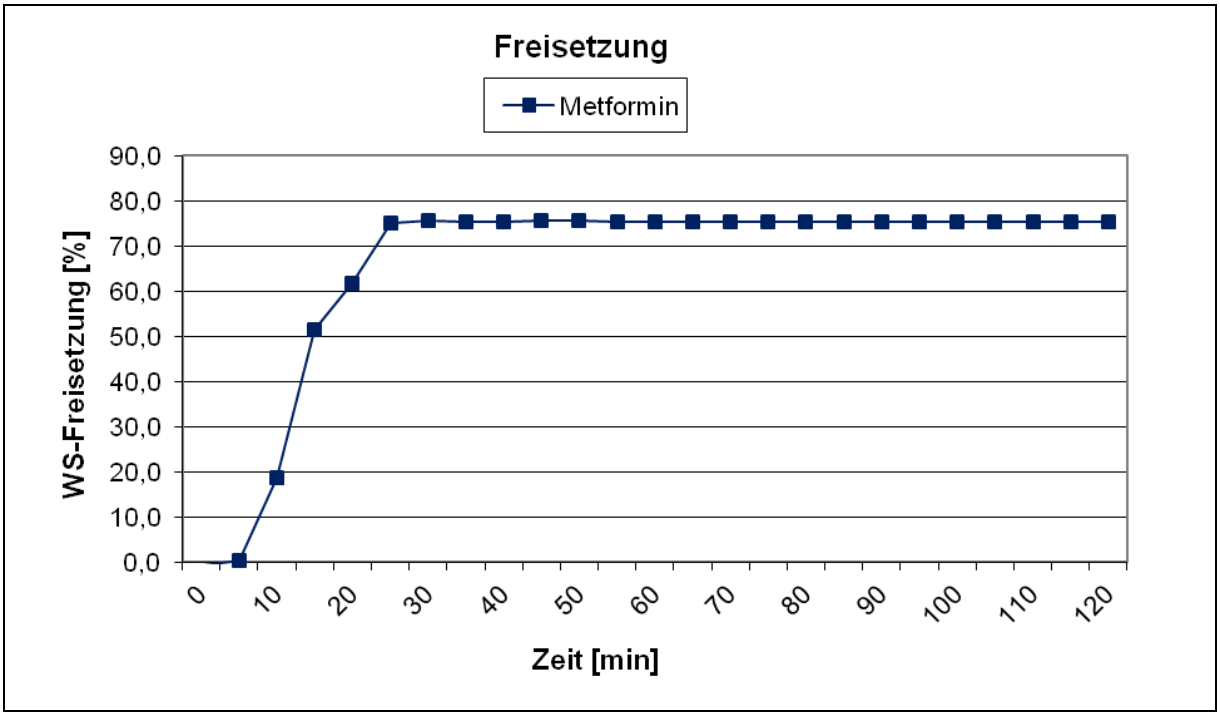


Abb. 4.5.32: Freisetzungsprofil von der Metformin-Formulierung

4.6 Vergleich Easy Flow mit der Handgranulation

Wie bereits in Kapitel 3.2.1.1 und 4.2 erwähnt, stellt die Handgranulation eine gute Methode zum Kennenlernen des Granulationsverhaltens einer Substanz dar. In diesem Kapitel sind die Ergebnisse des Easy Flow-Granulationssystemes denen der Handgranulation gegenüber gestellt. Dieser Vergleich dient der Beurteilung des Easy Flow hinsichtlich seiner Granulierfähgkeit.

Die in Kapitel 4.5.4 und 4.5.5 bereits diskutierten Ergebnisse von dem leichten Calciumcarbonat Magnesia 442 und von dem schweren Calciumcarbonat Magnesia 449 werden nun mit den Ergebnissen der Handgranulation verglichen. Bei beiden Verfahren wurde 5 % HPMC als Bindemittel trocken beigemischt und durch Wasserzusatz granuliert.

Abb. 4.6.1 und 4.6.2 zeigen Granulatkörner der mit beiden Granulationsmethoden erhaltenen Granulate. Zu beachten ist die unterschiedliche Vergrößerung beider Fotographien. Die Abbildungen gestatten einen genaueren Einblick in die Zusammenlagerung der Calciumcarbonatpartikel. Beim Vergleich der Granulate sind optisch keine großen Unterschiede zu erkennen. Die Granulatkörner sind kompakt aufgebaut und besitzen eine rundliche bis ovale Form.

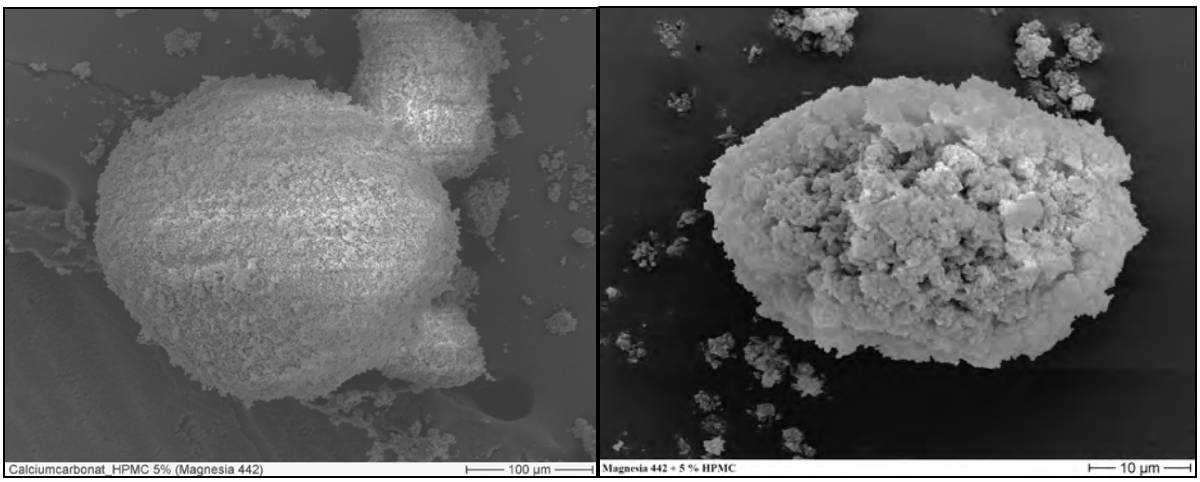


Abb. 4.6.1: Granulatkörner von Magnesia 442, Granulator Easy Flow (links), Handgranulation (rechts)

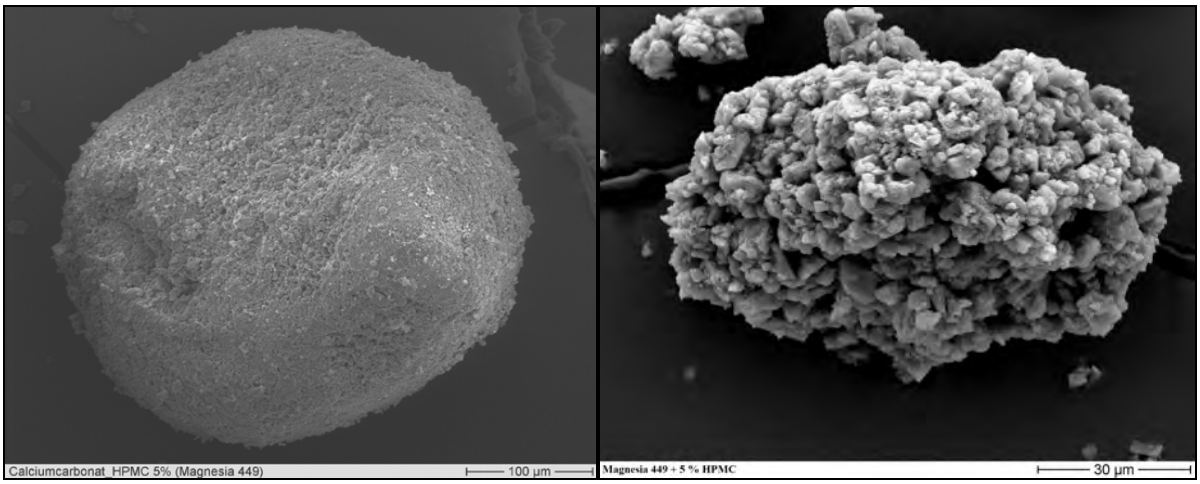


Abb. 4.6.2: Granulatkörner von Magnesia 449, Granulator Easy Flow (links), Handgranulation (rechts)

Der Verlauf der Partikelgrößenverteilungskurve von Magnesia 442 sieht im wesentlichen ähnlich aus (Abb. 4.6.3). Sowohl bei der Easy-Flow-Granulation als auch bei der Handgranulation ist die Verteilung symmetrisch. Der Großteil der Granulatkörner besitzt eine Größe zwischen 200 µm und 400 µm.

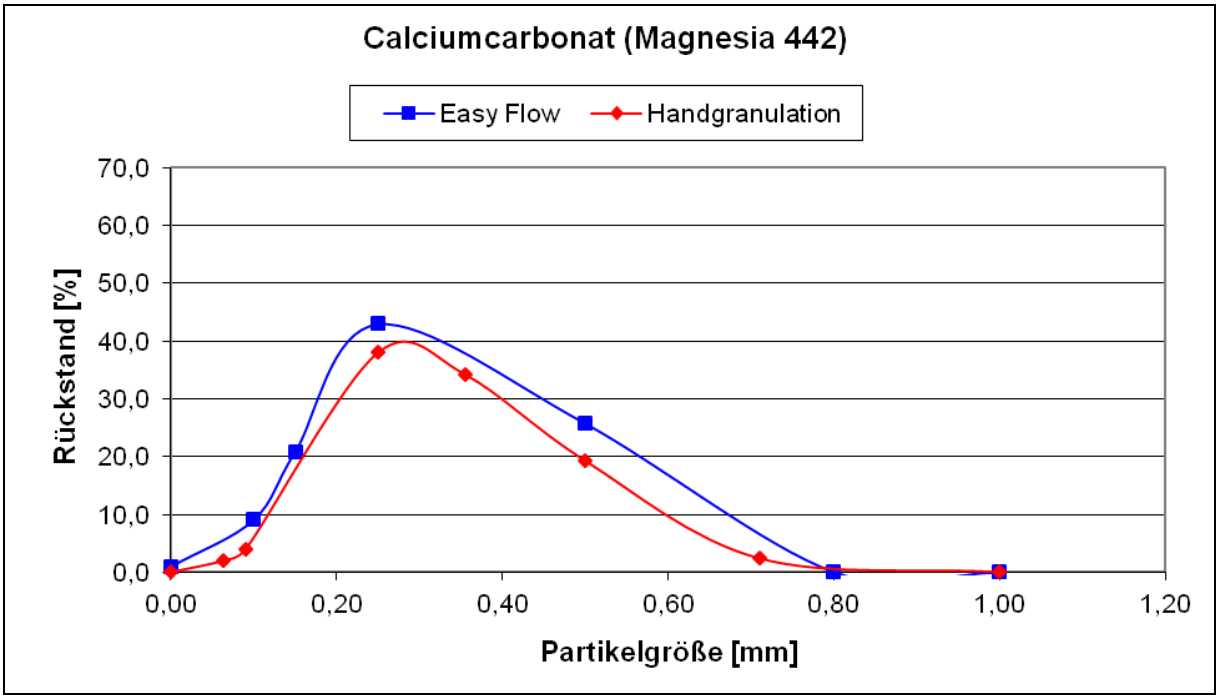


Abb. 4.6.3: Partikelgrößenverteilung von Magnesia 442

Bei der Betrachtung der Partikelgrößenverteilung von Magnesia 449 stellt man einen kleinen Unterschied fest (Abb. 4.6.4). Ein kleiner Teil der Granulate der Handgranulation besitzt abweichend zur Easy-Flow-Granulation Partikelgrößen bis zu 1 mm. Dies ist zurückzuführen auf die ungleichmäßige Druckausübung bei der Handgranulation.

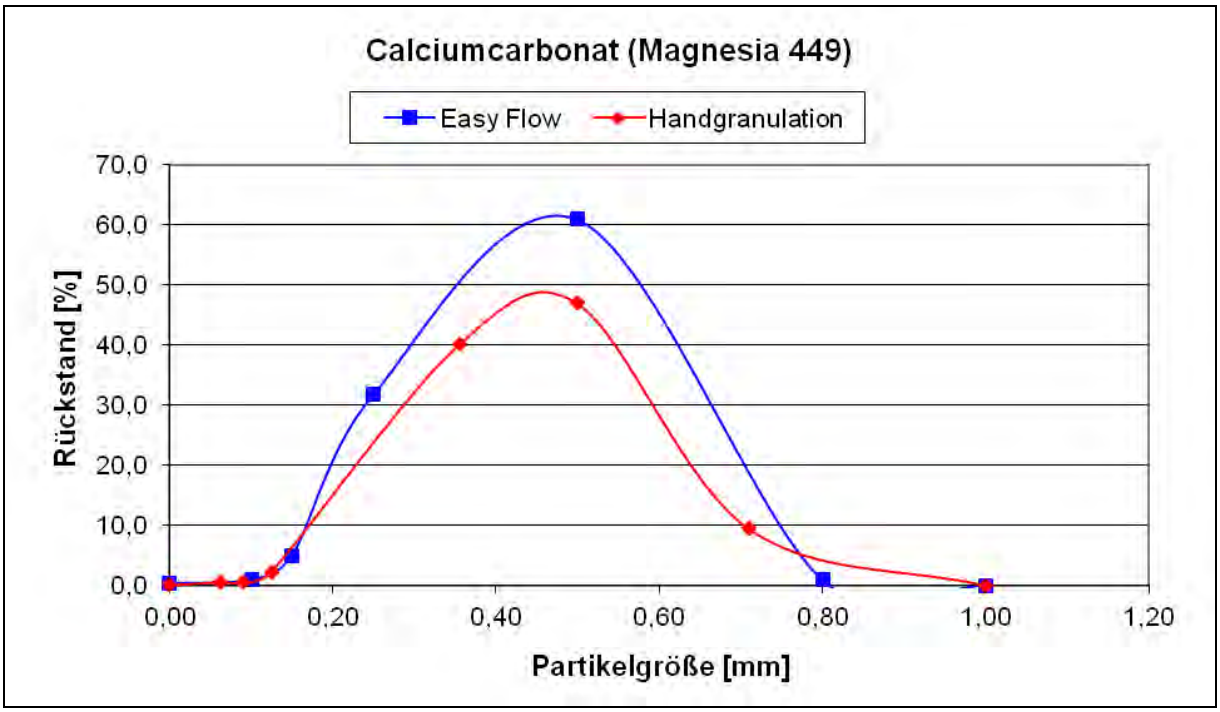


Abb. 4.6.4: Partikelgrößenverteilung von Magnesia 449

Die Tab. 4.6.1 zeigt die bei der Untersuchung des Fließverhaltens erhaltenen Ergebnisse. Die Granulate der Easy Flow Granulation weisen ein gutes Fließverhalten auf. Im Vergleich dazu erhält man bei der Handgranulation nur ein zufriedenstellendes Fließverhalten.

Calciumcarbonat	Hausnerfaktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten
Magnesia 442 (Easy Flow)	1,17	14	gut
Magnesia 449 (Easy Flow)	1,12	11	gut
Magnesia 442 (Handgranulation)	1,20	17	zufriedenstellend
Magnesia 449 (Handgranulation)	1,23	18	zufriedenstellend

Tab. 4.6.1: Fließverhalten von Magnesia 442 und 449

In Abb. 4.6.5 und 4.6.6 sind die Preßdruck-Tensile-strength-Diagramme für die beiden Calciumcarbonate Magnesia 442 und Magnesia 449 dargestellt. Die Granulierung mit der Easy Flow ist hier der Handgranulation deutlich überlegen. Die Tabletten der Easy-Flow Methode besitzen eine höhere mechanische Festigkeit.

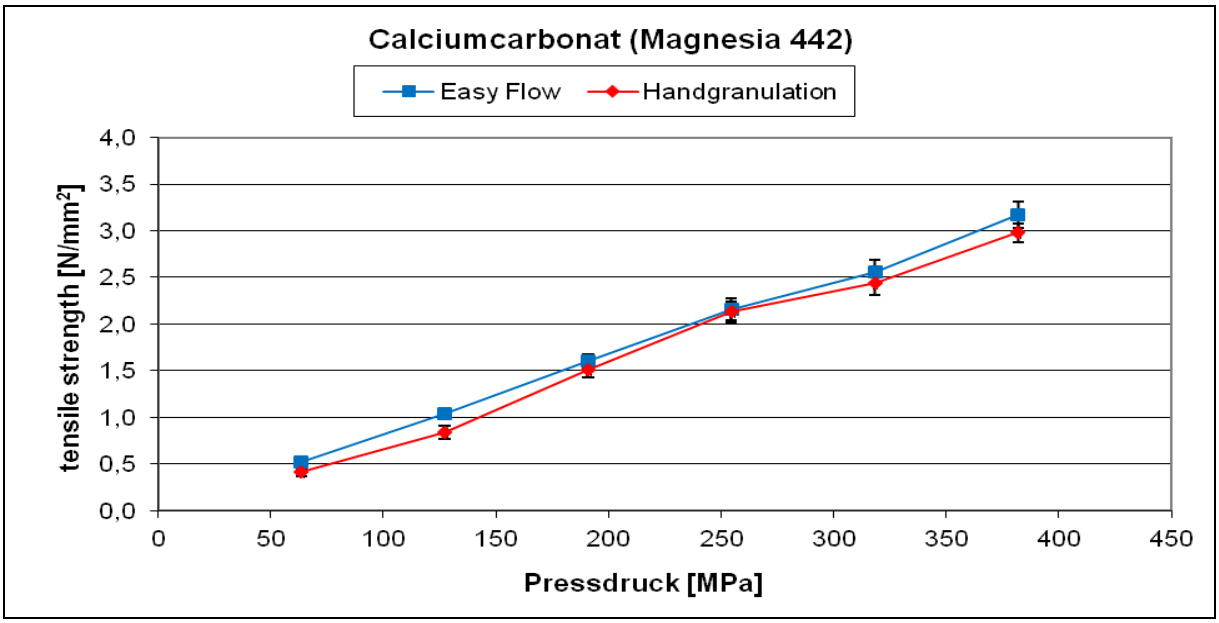


Abb. 4.6.5: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Magnesia 442 (leichtes Calciumcarbonat)

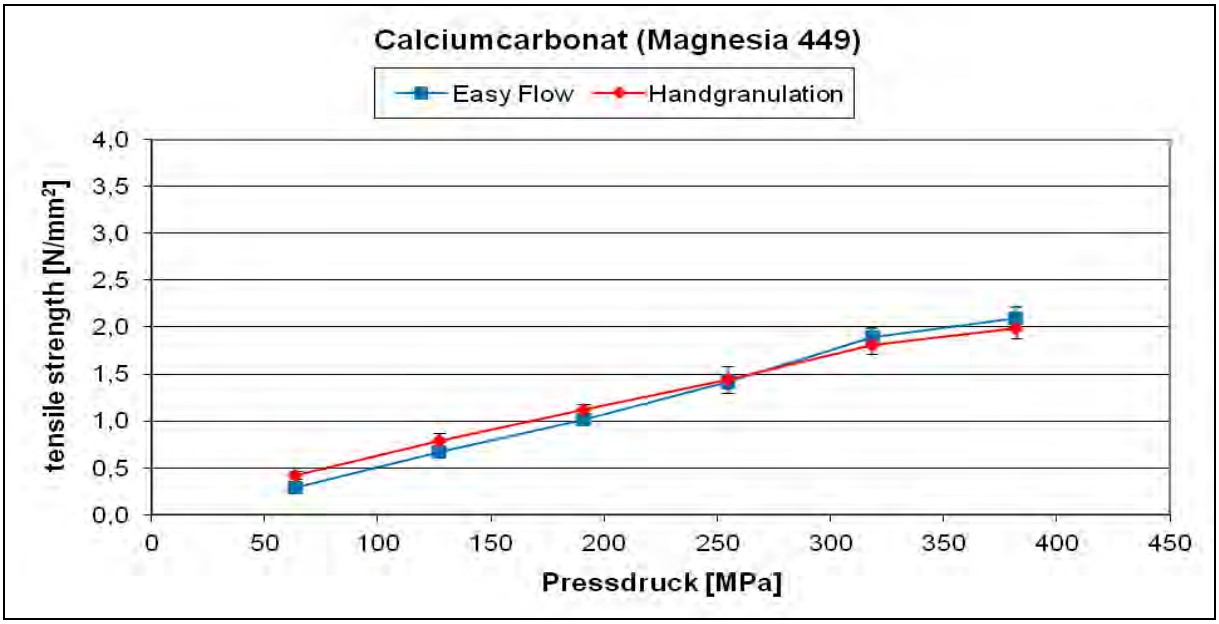


Abb. 4.6.6: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Magnesia 449 (schweres Calciumcarbonat)

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Granulate der Easy Flow Granulation im Vergleich zu der Handgranulation bessere Eigenschaften aufweisen.

4.7 Vergleich Easy Flow mit der Wirbelschichtgranulation

Im Kapitel 4.5.7 wird die Metformin-Formulierung (Tab. 4.5.6) auf ihre Granulierbarkeit mit dem Granulator Easy Flow überprüft. Die erhaltenen Ergebnisse werden nun mit den Ergebnissen, der für diese Formulierung üblichen Wirbelschichtgranulation, verglichen.

In Abb. 4.7.1 (links) ist ein Granulatkorn des Easy-Flow-Granulates abgebildet. Das rechte Bild zeigt ein Granulatkorn, das von einem Wirbelschichtgranulat entnommen wurde. Beide Granulatkörner besitzen eine ähnliche Form und Größe. Die Granulatkörner sind sehr kompakt gebaut, wobei das Granulatkorn vom Easy Flow mehr Lufteinschlüsse aufweist. Beide Granulate besitzen eine Restfeuchte von etwa 1 % (Tab. 4.7.1).

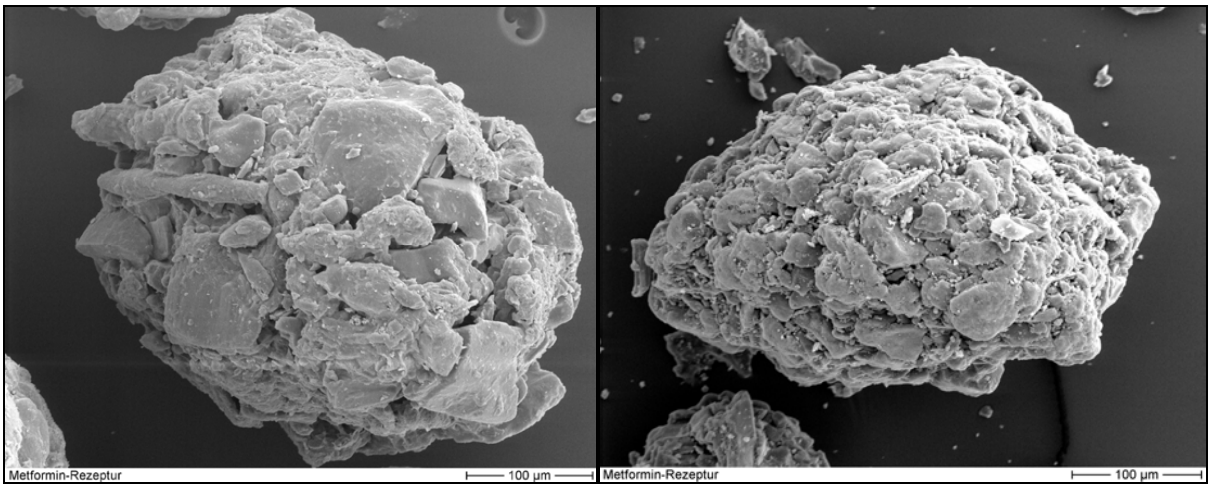


Abb. 4.7.1 Granulatkörner von der Metformin-Formulierung, Granulator Easy Flow (links), Wirbelschichtgranulation (rechts)

Granulationsmethode	Relative Granulatfeuchte [%]
Easy-Flow	1,10
Wirbelschichtgranulation	1,06

Tab. 4.7.1: Relative Feuchte des Granulates von der Metformin-Formulierung

In Abb. 4.7.2 wird die mechanische Festigkeit, der bei unterschiedlichen Pressdrücken hergestellten Tabletten graphisch dargestellt. Beide Chargen weisen eine ähnliche Tensile strength auf. Die Tensile strength der Tabletten vom Easy Flow liegt geringfügig unterhalb der der Wirbelschichtgranulation.

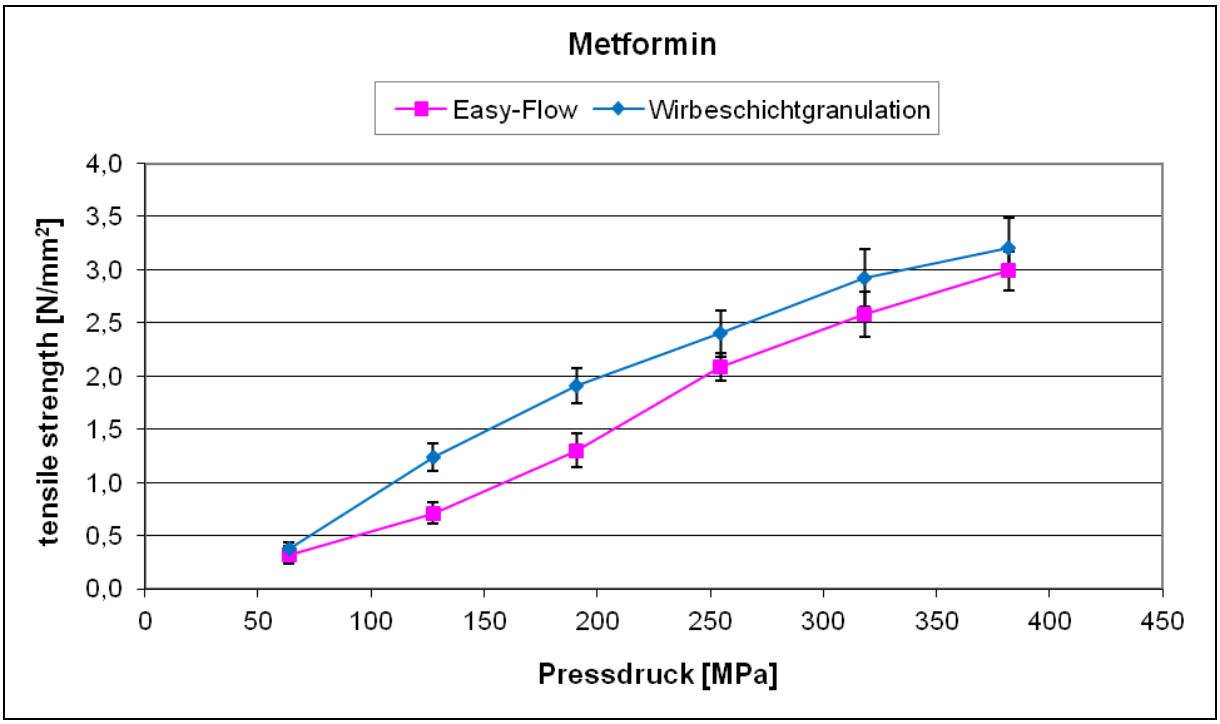


Abb. 4.7.2: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von der Metformin-Formulierung

Nach dem Vergleich der Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass der Granulator Easy Flow in der Lage ist, die vorgegebene Metformin-Formulierung zu granulieren. Die hergestellten Granulate haben eine gute Qualität, welche mit der der Wirbelschichtgranulation vergleichbar ist.

4.8 Vergleich Easy Flow mit der Kompaktierung

Die Calciumcarbonate Magnesia 442 und Magnesia 84460 werden in diesem Kapitel zum Vergleich herangezogen. Beide Proben besitzen die Calcit-Modifikation und haben eine skalenoedrische Kristallform. Magnesia 442 wird mit Zusatz von 5 % HPMC mit Hilfe des Easy-Flow-Granulators granuliert. Magnesia 84460 wird ohne Zusatzstoffe kommerziell durch Kompaktierung hergestellt. Dichten beider Granulate sind in Tab. 6.2.10 aufgelistet.

In Abb. 4.8.1 ist ein Granulat von Magnesia 442, in Abb. 4.8.2 eines aus Magnesia 84460 abgebildet. Die Granulatkörner von Magnesia 442 sind sehr kompakt aufgebaut und liegen in der Größenordnung zwischen 100 µm und 200 µm. Die Granulatkörner von Magnesia 84460 sind ca. 5-10 µm und sind im Vergleich zu Magnesia 442 viel kleiner. Sie weisen mehr Lufteinschlüsse auf als Granulatkörner aus Magnesia 442. Die Restfeuchte beträgt bei Magnesia 442 0,72 %, beim Magnesia 84460 nur 0,20 %. Beide Granulate zeichnen sich durch ein gutes Fließverhalten aus (Tab. 4.8.1).

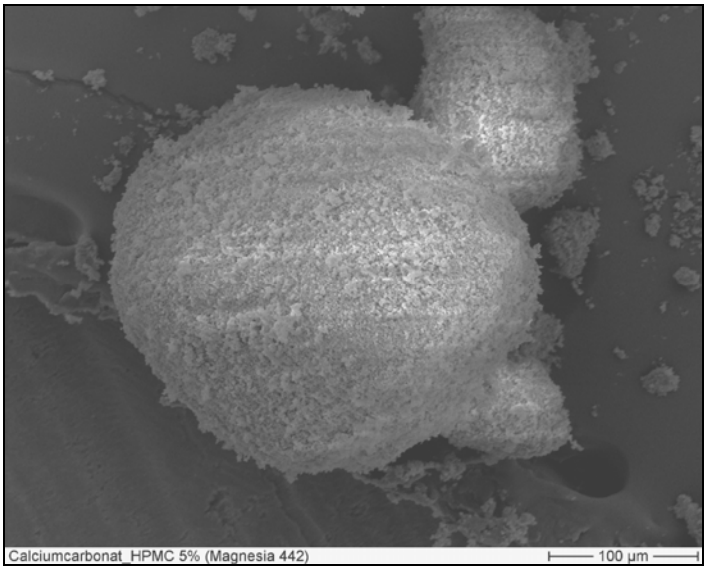


Abb. 4.8.1: REM-Aufnahme der Granulatkörner von Magnesia 442 granuliert mit dem Granulator Easy Flow

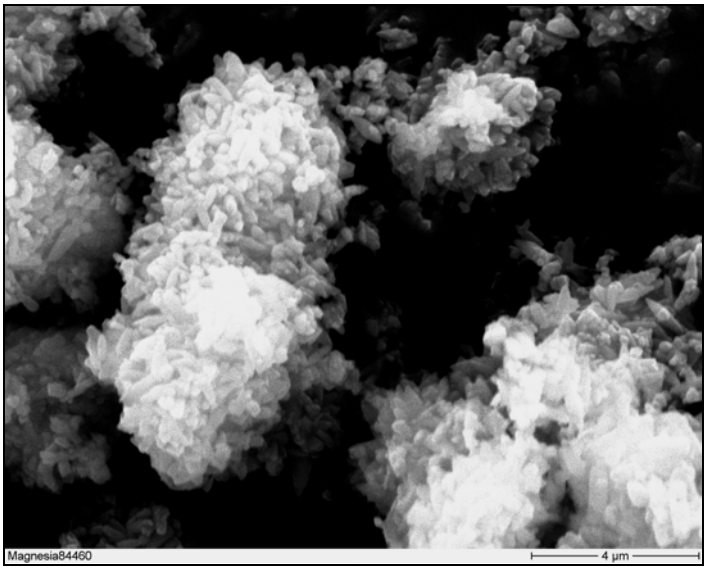


Abb. 4.8.2: REM-Aufnahme der Granulatkörner von Magnesia 84460 granuliert durch Kompaktierung

Calciumcarbonat	Hausnerfaktor	Kompressibilitätsindex [%]	Fließverhalten	Feuchte [%]
Magnesia 442	1,17	14	gut	0,72
Magnesia 84460	1,16	13	gut	0,20

Tab. 4.8.1: Feuchte und Fließverhalten der Granulate von Magnesia 442 und Magnesia 84460

Die Porosität der Tabletten beträgt bei beiden Calciumcarbonaten ca. 28 % (Tab. 4.8.2). Jedoch ist die mechanische Festigkeit der Tabletten aus Magnesia 442 doppelt so hoch wie die von Magnesia 84460 (Abb. 4.8.3).

Calciumcarbonat	Porosität [%]
Magnesia 442	28,639
Magnesia 84460	27,920

Tab. 4.8.2: Porosität der Tabletten von Magnesia 442 und Magnesia 84460

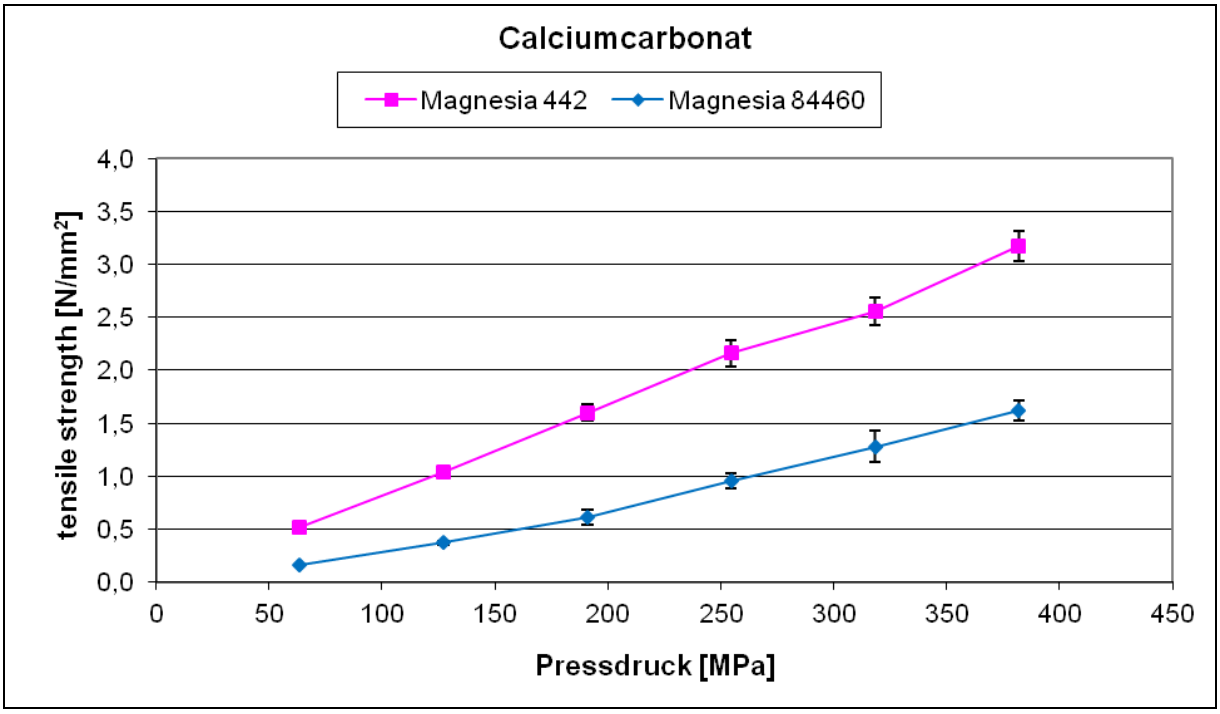


Abb. 4.8.3: Pressdruck-Festigkeits-Diagramm von Magnesia 442 (granuliert mit Easy Flow Granulator) und Magnesia 84460 (granuliert durch Kompaktierung)

Im Vergleich zu Magnesia 84460 besitzt Magnesia 442 bessere Granulier- und Tablettiereigenschaften. Die Granulation von leichtem Calciumcarbonat mit dem Easy Flow führt im Vergleich zur Kompaktierung zu besseren Produkteigenschaften.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine Weiterentwicklung der Feuchtgranulation. Aus einem herkömmlichen Batch-Granulationsverfahren wurde ein kontinuierlicher Granulationsprozess entwickelt. Der neu konstruierte kontinuierlich arbeitende Granulator erhielt die Bezeichnung Easy Flow. Der Easy-Flow-Granulator gehört zur Gruppe der Intensivmischer.

Entwicklung des Granulierers Easy Flow

Beginnend mit der Handgranulation wurde das Granulationsverhalten unterschiedlicher Calciumcarbonate untersucht. Hierbei kann visuell mit verfolgt werden, wie sich die Substanz während des Granulationsablaufs verhält und man erhält ein ungefähres Gefühl für die notwendige Krafteinwirkung. Diese Erkenntnisse sind von großer Bedeutung für die Entwicklung des Easy Flow gewesen. Das Ausgangsgerät der ganzen Entwicklung ist der Bohle-Mini-Granulator (BMG). Der BMG ist zur Granulation von Substanzen in Labormaßstab geeignet. Anhand von zahlreichen Granulationsversuchen mit schwer granulierbaren Substanzen wurden die Problemzonen innerhalb des BMG ausfindig gemacht. Die dabei gewonnenen Kenntnisse wurden bei der Konstruktion des Easy Flow berücksichtigt. Um die Untersuchungen vom Labormaßstab in Produktionsmaßstab zu transferieren, wurde der Granulator VMA 20 mit herangezogen. Auch hier wurde der gesamte Granulationsverlauf genauestens beobachtet, aufgedeckte Schwachstellen mit der Entwicklung des Easy Flow beseitigt.

Der Easy Flow-Granulator besteht im wesentlichen aus einem Granulatortopf (Volumen = 16 L), der mit einem Kühlmantel umgeben ist. Dieser sorgt für eine konstante Temperatur des Granulatorinnenraumes während des kontinuierlichen Betriebes. Das Rührwerk, der Zerhacker und der Abstreifer liegen im Zentrum des Topfes. Der Rührer ist für den Aufbau der Granulate zuständig. Der Zerhacker soll einerseits zu groß geratene Granulatkörner wieder zerteilen, andererseits hat er die Aufgabe, durch Behinderung der direkten Fluglinie der Granulatkörner zum Ausgangsfenster, die Aufenthaltszeit der Granulate im Topf zu erhöhen. Der Abstreifer über dem Rührer beseitigt die beim BMG und VMA20 beobachtete Todzone. Der Antrieb dieser drei Bauteile befindet sich oberhalb des Topfes. Seitlich am Granulatortopf befindet sich das Austrittsfenster mit dem Siebeinsatz. Unmittelbar vor dem

Austrittsfenster ist der Austragsabstreifer, der durch einen Rotor oberhalb des Topfes angetrieben wird.
Wie beim Intensivmischern üblich, wird der Granulationsprozess beim Easy Flow durch Messung der elektrischen Leistungsaufnahme des Rührerantriebs überwacht. Die eigentliche Produktion beginnt erst, wenn die Leistungsaufnahme die Plateauphase erreicht hat. Proben zur Inprozesskontrollen können jederzeit durch die Entnahmestelle hinter dem Austrittsfenster entnommen werden.

Die Granulate werden zur schonenden Trocknung direkt nach dem Verlassen des Granulators in einen Vakuumtrockner geleitet. Durch Anlegen eines Vakuums von 100 mbar wird die Trocknungstemperatur niedrig gehalten. Als Energiequelle dient hierbei ein IR-Strahler. Das Trocknungsrohr rotiert mit einer Geschwindigkeit von 4 U/Min, der Abstreifer rotiert in entgegengesetzter Richtung mit 15 U/Min, fast viermal so schnell wie das Rohr. Die Rotation führt zur Aufwirbelung des Granulatbettes und folglich zur Verbesserung der Wärmeverteilung auf das einzelne Granulatkorn. Eine Anbackung von Feuchtenester wird so ebenfalls vermieden. Durch die 2° Neigung des 2 Meter langen rotierenden Trocknungsrohres wandert das Granulat automatisch innerhalb von Minuten Richtung Ausgang. Ein Feuchtemessinstrument ist am Ausgang des Trocknungsrohres zur Inprozesskontrolle angebracht. Durch diese Kontrolle kann die Feuchte des Granulates ständig überwacht werden.

Die Reinigung des Granulators und des Vakuumtrockners ähnelt dem eines Granulationsprozesses. Bei kontinuierlicher Zufuhr von heißem Wasser und Einstellen aller Rührelemente auf die größtmögliche Geschwindigkeit erfolgt eine Selbstreinigung. Im Trockner speziell eingebaute Sprühdüsen ermöglichen zusätzlich die Reinigung von Ecken und Kanten. Im geöffneten Zustand wird die Maschine bei Raumtemperatur getrocknet.

Eigenschaften von Calciumcarbonat

Calciumcarbonat wurde als Untersuchungssubstanz für diese Arbeit ausgewählt. Grund dafür sind die variablen physikalischen und chemischen Eigenschaften von Calciumcarbonat, die bislang zu erheblichen Problemen bei der Feuchtgranulation führen. Der Easy Flow soll in der Lage sein, auch Problemsubstanzen wie diese, zu granulieren.

Calciumcarbonat existiert in den drei polymorphen Modifikationen Calcit, Aragonit und Vaterit. Calcit ist die häufigste vorkommende Form. Die Polymorphie lässt sich mithilfe der Röntgendiffraktometrie nachweisen. Die Kristalle unterscheiden sich in skalenoedrische und rhombische Formen. Mit dem Rasterelektronenmikroskop lassen sich diese Formen leicht erkennen. Die Partikelgröße wurde mit einem Laserdiffraktometer bestimmt. Die dabei ermittelte Größen liegt im Bereich zwischen 1 µm und 7 µm. Folglich ist auch eine große spezifische Oberfläche von bis zu 12 m^2/g durch die Bestimmung nach dem BET-Verfahren zu erwarten. Der Verdichtungsindex, der das Fließverhalten einer Substanz beschreibt, liegt bei Calciumcarbonat über 16 %. Dies deutet auf ein schlechtes Fließverhalten hin. Die relative Feuchte der Substanz beträgt max. 0,3 %. Während der Granulation aufgezeichnete Leistungsaufnahmekurven weisen auf unterschiedliche Benetzungsverhalten der Substanz hin. Ein weiterer Beweis für diese Unterschiede im Benetzungsverhalten liefern die mit der DVS erhaltenen Sorptionsisothermen. Aufgrund dieser Eigenschaften von Calciumcarbonat ist eine Direkttablettierung weitgehend auszuschließen.

Einflüsse auf die Granulateigenschaften von Paracetamol bei Änderung der Geräteparameter

Die Verringerung der Substanzzufuhrgeschwindigkeit, Senkung der Rührerdrehgeschwindigkeit oder die Auswahl eines Gitternetzfensters mit einer größeren Maschenweite führt zu einer breiteren Partikelgrößenverteilung der Granulate. Große Veränderungen im Fließverhalten der Granulate wurden jedoch nicht festgestellt. Die mechanische Festigkeit der hergestellten Tabletten nimmt zu, je enger die Partikelgrößenverteilung der Granulate ist. Die damit verbundene Veränderung der Tablettenporosität ist jedoch nicht von Bedeutung.

Eigenschaften von Calciumcarbonat nach der Granulation mit Easy Flow

Die Granulatkörner sind fest und kompakt aufgebaut. Wegen der kugelartigen Form weisen sie gute Fließeigenschaften auf. Aufgrund der engen Partikelgrößenverteilung erreichen die Tabletten eine hohe mechanische Festigkeit.

Eigenschaften von Wirkstoffen nach der Granulation mit Easy Flow

Die Eigenschaften der Granulate von Ibuprofen und Metformin entsprechen denen von Calciumcarbonat. Gute Granulat- und Tabletteneigenschaften wurden festgestellt. Die Prüfungen entsprechen den Anforderungen nach EuAB.

Vergleich der Easy-Flow-Granulation mit der Handgranulation

Die Handgranulation stellt eine gute Granulationsmethode dar. Während des Granulationsprozesses können die Granulateigenschaften direkt visuell beurteilt werden. Je nach Bedarf können Parameter, wie zum Beispiel Druck oder Granulationsdauer, angepasst werden. Die Ergebnisse gelten als Richtwert für die Easy Flow Versuche.
Die Ergebnisse der Easy-Flow-Granulation übertreffen die der Handgranulation, ein Beweis für die gute Granulierfähigkeit des Easy Flow.

Vergleich der Easy-Flow-Granulation mit herkömmlichen Granulationsmethoden

Einige Firmen, wie zum Beispiel die Magnesia GmbH aus Lüneberg oder Solvay Chemicals International, Italien, wählen die Kompaktierung, eine mit wenig Kostenaufwand verbundene Methode, als Granulationsverfahren für Calciumcarbonat. Die dabei erhaltenen Granulate besitzen jedoch erfahrungsgemäß keine gute Qualität. Die mit dem Easy Flow hergestellten Granulate weisen im Vergleich zu dem Trockengranulierungsverfahren bessere Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen die Tabletten eine höhere mechanische Festigkeit, die eine bedeutende Rolle bei der Weiterverarbeitung der Tabletten spielt.

Die Granulation im Easy Flow liefert im Fall der untersuchten Metformin-Rezeptur hinsichtlich der Granulat- und Tabletteneigenschaften vergleichbare Ergebnisse wie die Wirbelschichtgranulation. Eine Optimierung der Rezepturbestandteile sowie der Geräteinstellungen kann zur weiteren Verbesserung der Eigenschaften führen.

Schlussfolgerung

Der Easy Flow ist in seinem jetzigen Entwicklungsstadium sehr gut in der Lage, auch „schwierige“ Substanzen zu granulieren. Die bei den anderen Granulierer aufgetretenen Probleme wurden weitestgehend behoben. Die zahlreichen durchgeführten Versuche führen zu guten Granulat- und Tabletteneigenschaften.

Durch die Probeentnahmestelle unmittelbar hinter dem Austrittsfenster des Granulatortopfes können jederzeit Proben aus dem laufenden Prozess entnommen werden. Die Proben dienen zur Inprozesskontrolle für analytische Untersuchungen in Hinblick auf die Granulateigenschaft. Der Granulierstatus ist an der Leistungsaufnahmekurve ersichtlich. Zur Optimierung der Granulatqualität können Parameteränderungen jederzeit vorgenommen werden. Der Verlust eines gesamten Batches kann damit vermieden werden. Der Arbeitsaufwand für umfangreiche Scale-up-Versuche entfällt ebenfalls. Der Easy Flow hat ein maximales Durchsatzvermögen von 30 kg Substanz pro Stunde und kann bei kontrollierter Kühlung 24 Stunden lang in Betrieb bleiben. Eine Veränderung der Produkttemperatur im Innern des Granulatortopfes kann ausgeschlossen werden. Sämtliche Geräteparameter werden fortlaufend mittels Computer überwacht, Störungen können direkt erkannt und behoben werden.
Der Vakuumtrockner besitzt eine hohe Trocknungsleistung. Durch die ständige Rotation im Rohr wird einerseits die Wärme schnell auf die Granulate übertragen und andererseits eine Ansammlung von Feuchtenester vermieden. Das Granulat durchläuft in ca. 15 min die Trocknungsphase und verlässt das Trocknungsrohr mit der gewünschten Feuchte. Probenentnahmen zur Inprozesskontrolle sind jederzeit möglich. Temperaturveränderungen werden am Monitor angezeigt.

Die Reinigung der Maschine erfolgt ohne großen Arbeits- und Kostenaufwand. Ein Produktwechsel ist jederzeit möglich.

Mit der Entwicklung des EASY FLOW wird die Feuchtgranulation mit Intensivmischer um den Aspekt der kontinuierlichen Produktion erweitert. Der EASY FLOW stellt ein Verfahren dar, das wirtschaftlich produziert und für ein breites Substanzspektrum einsetzbar ist.

6. Anhang

6.1 Geräte

Granulation

Easyflow; LBBohle (Ennigerloh, Deutschland)

Bohle-Mini-Granulierer; LBBohle (Ennigerloh, Deutschland)

VMA20; LBBohle (Ennigerloh, Deutschland)

Tablettierung

Flexitab; Röltgen GmbH & Co. KG (Solingen, Deutschland)

Tablettengeometrie

ID-C 543-250-B; Mitutoyo Europe GmbH (Neuss, Deutschland)

Bruchfestigkeit

TBH 210; Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland)

Friabilität

TA3R; Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland)

Freisetzung

PTW S; Pharma Test Apparatebau GmbH (Hainburg, Deutschland)

Zerfall

ZT 72; Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland)

Stampfdichte

Stampfvolumeter; Engelmann AG (Ludwigshafen, Deutschland)

Pyknometrische Dichte

Ultrapycnometer 1000T; Quantachrome (Odelzhausen, Deutschland)

Siebanalyse

AS200; Retsch KG (Haan, Deutschland)

Laserdiffraktometrie

HELOS; Sympatec (Clausthal-Zellerfeld, Deutschland)

Spezifische Oberfläsche

Quantasorb®; Quantachrome (Odelzhausen, Deutschland)

Feuchtebestimmung

HB 43 Halogen Moisture Analyzer; Mettler Toledo GmbH (Greifensee, Schweiz)

Rasterelektronenmikroskopie

S-2460N; Hitachi (Japan)

Röntgendiffraktometrie

X'Pert Pro MPD System; Panalytical (Almelo, Niederlande)

Dynamische Dampfsorption

DVS 1; Porotec (Ankersmid, Niederlande)

Analysenwaage

Mettler Toledo AG 204; Mettler Toledo GmbH (Giessen, Deutschland)

Taumelmischer

Turbula T2C; W.A. Bachofen (Basel, Schweiz)

Trocknung

Binder; Biotron Labortechnik GmbH (Hilden, Deutschland)

6.2 Geräteeinstellung / Messdaten

6.2.1 Geräteeinstellung zum Kapitel 4.5.2

Granulatoreinstellungen	
Substanz [kg/h]	30
Flüssigkeit [g/min]	60
Rührer [rpm]	300
Austragsabstreifer [rpm]	800
Maschenweite des Siebeinsatzes [mm]	6
Trocknereinstellungen	
Trocknungstemperatur [° C]	60
Vakuum [mbar]	100
Trocknungsrohr [rpm]	5
Abstreifer [rpm]	14

6.2.2 Geräteeinstellung zum Kapitel 4.5.3

Versuch	**Substanz [kg/h]**	**Rührer [rpm]**	**Zerhacker [rpm]**	**Maschenweite des Siebeinsatzes [mm]**
A	20	300	800	6
B	20	200	800	6
C	20	400	800	6
D	10	300	800	6
E	30	300	800	6
F	20	300	600	6
G	20	300	1000	6
J	20	300	1000	4

6.2.3 Messdaten zum Kapitel 4.5.3.2

Versuch	**Schüttdichte [g/ml]**	**Stampfdichte [g/ml]**
A	0,5355	0,6028
B	0,5133	0,5849
C	0,4639	0,5061
D	0,5107	0,5716
E	0,4693	0,5339
F	0,5015	0,5731
G	0,4995	0,5640
J	0,4749	0,4749

6.2.4 Messdaten zum Kapitel 4.5.3.4

Versuch	scheinbare Dichte [g/cm^3]	pyknometrische Dichte [g/cm^3]
A	1,232	1,363
B	1,251	1,374
C	1,244	1,366
D	1,244	1,377
E	1,253	1,381
F	1,176	1,298
G	1,218	1,351
J	1,246	1,375

6.2.5 Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.4

Calciumcarbonat	Rührer [rpm]	Zerhacker [rpm]	Austragsabstreifer [rpm]	Substanz [kg/h]	Wasser [g/min]
Magnesia 442	250	120	600	15	55
Sturcal F	300	120	600	15	55
Precarb 400	275	200	1000	15	66

Calciumcarbonat	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Magnesia 442	0,6849	0,8000
Sturcal F	0,8696	1,0638
recarb 400	0,8403	0,9091

6.2.6 Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.5

Calciumcarbonat	Rührer [rpm]	Zerhacker [rpm]	Austragsabstreifer [rpm]	Substanz [kg/h]	Wasser [g/min]
Magnesia 449	250	120	600	15	45

Calciumcarbonat	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Magnesia 449	1,0753	1,2048

6.2.7 Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.6

Wirkstoff	Rührer [rpm]	Zerhacker [rpm]	Austragsabstreifer [rpm]	Substanz [kg/h]	Wasser [g/min]
Ibuprofen	300	120	600	15	65

Wirkstoff	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Ibuprofen	0,4455	0,4821

6.2.8 Geräteeinstellungen / Messdaten zum Kapitel 4.5.7

Wirkstoff	Rührer [rpm]	Zerhacker [rpm]	Austragsabstreifer [rpm]	Substanz [kg/h]	Wasser [g/min]
Metformin	300	120	500	20	49

Wirkstoff	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Metformin	0,6135	0,7143

Wirkstoff	scheinbare Dichte [g/cm^3]	pyknometrische Dichte [g/cm^3]
Metformin	1,313	1,441

6.2.9 Messdaten zum Kapitel 4.6

Calciumcarbonat (Handgranulation)	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Magnesia 442	0,4310	0,5171
Magnesia 449	0,7667	0,9398

6.2.10 Messdaten zum Kapitel 4.8

Wirkstoff	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]
Magnesia 442	0,6849	0,8000
Magnesia 84460	0,7960	0,9202

Calciumcarbonat	scheinbare Dichte [g/cm^3]	pyknometrische Dichte [g/cm^3]
Magnesia 442	1,789	2,5071
Magnesia 84460	1,916	2,6576

6.3 Abbildungen / Fotos von Easy Flow

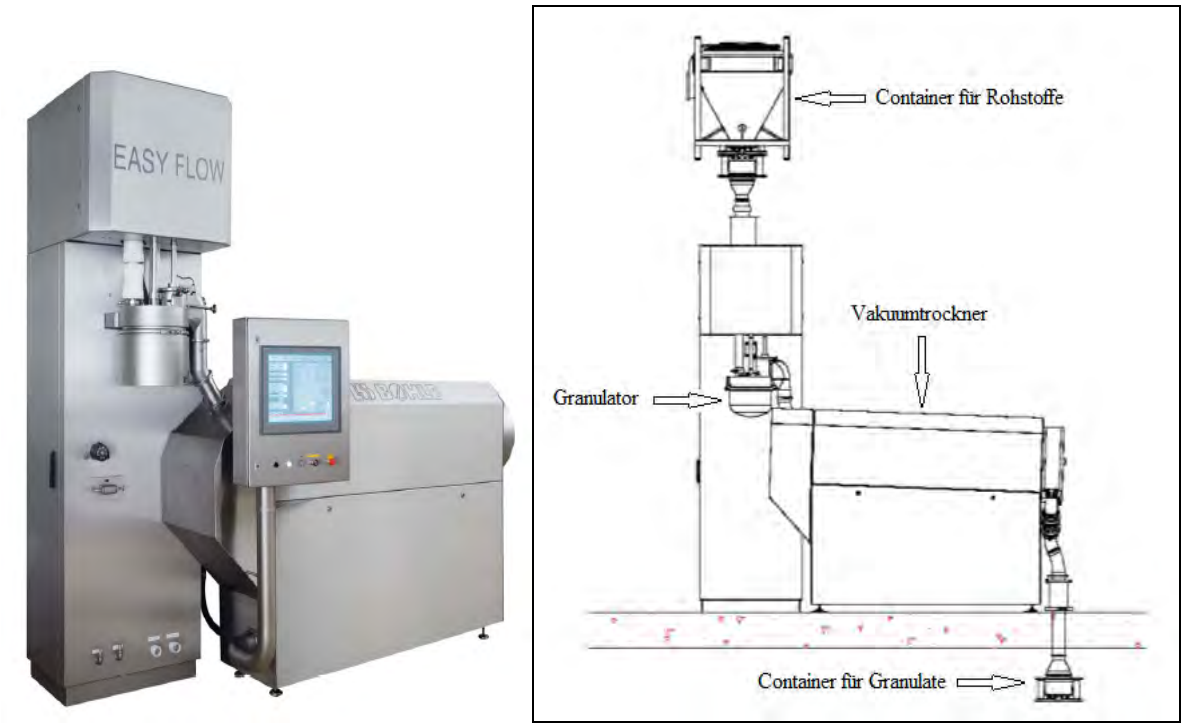


Abb. 6.3.1: Easy Flow

Abb. 6.3.2: Rührelemente (Abstreifer, Zerhacker, Rührer, Austragsabstreifer) im Easy Flow

Abb. 6.3.3: Boden vom Granulator nach der Granulation

Abb. 6.3.4: Austragsabstreifer

Abb. 6.3.5: Siebeinsätze

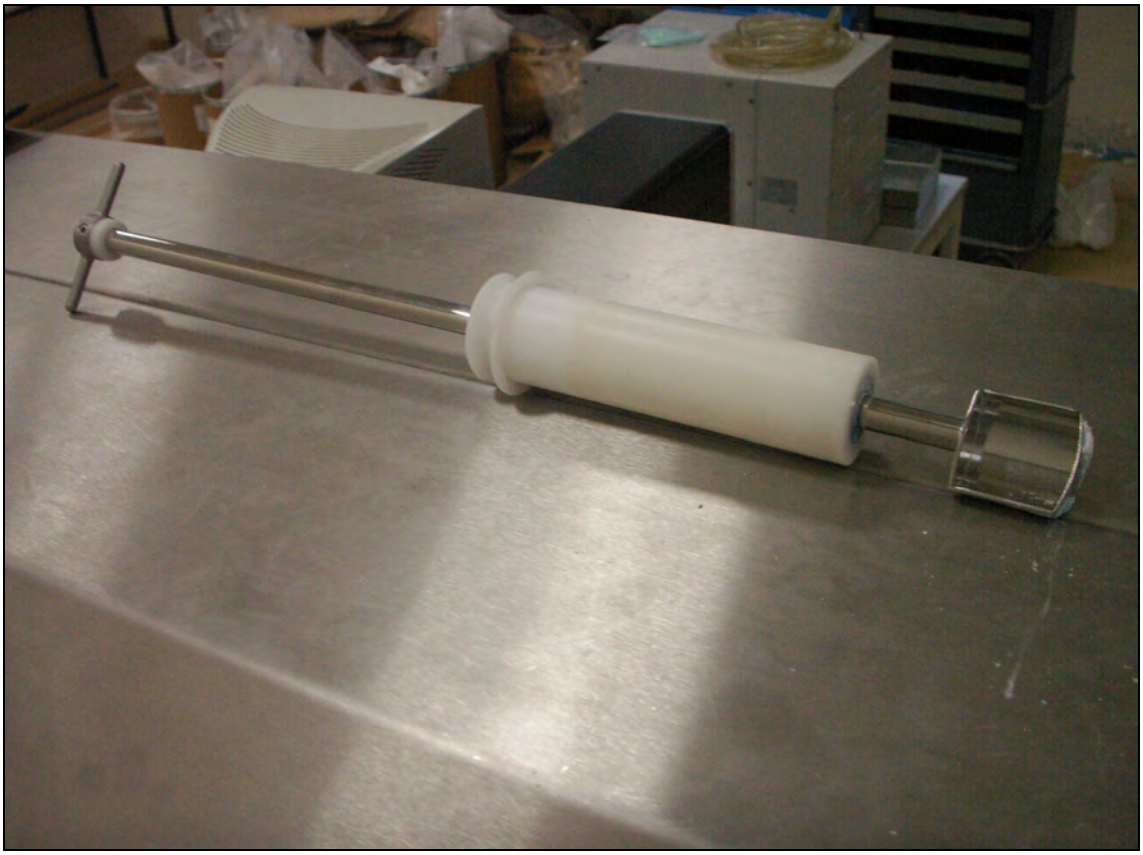


Abb. 6.3.6: Bauelement zur Probenentnahme

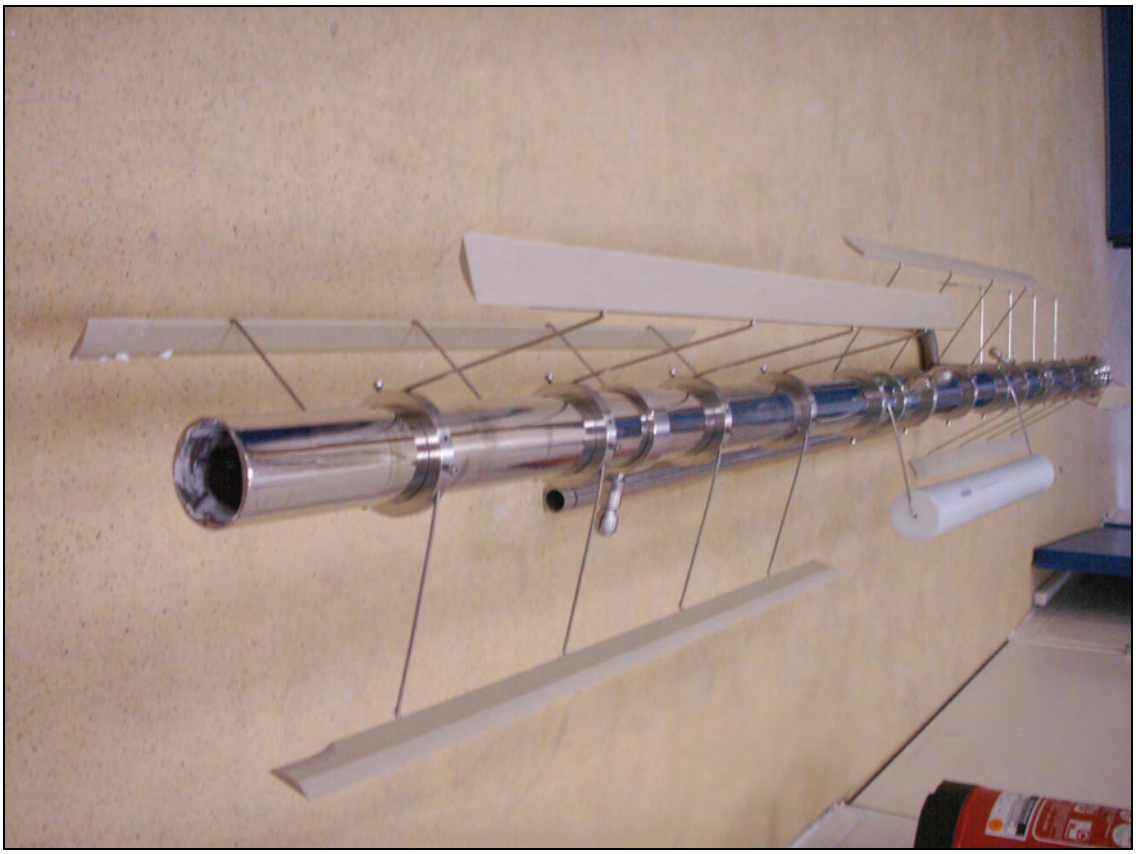


Abb. 6.3.7: Abstreifer vom Vakuumtrockner

Abb. 6.3.8: Ausgang vom Vakuumtrockner

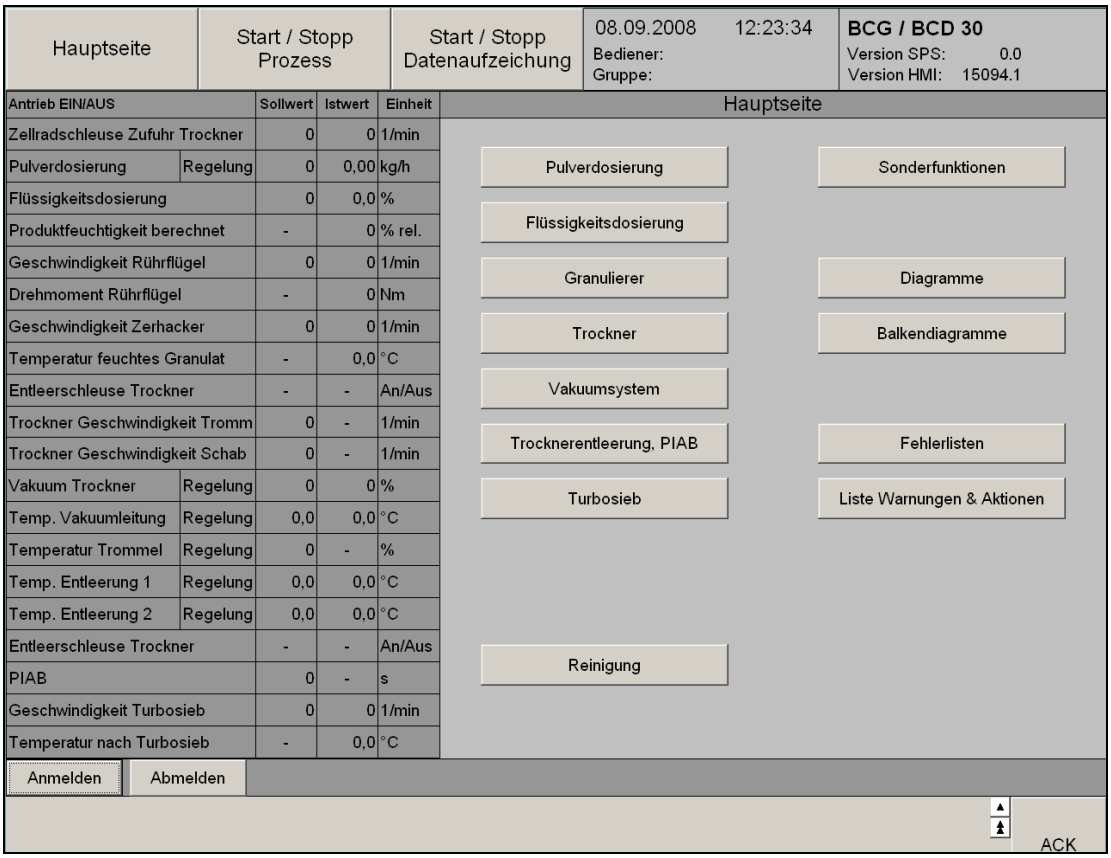

Hauptseite
Start / Stopp Prozess
Start / Stopp Datenaufzeichnung
08.09.2008 12:23:34
Bediener:
Gruppe:
BCG / BCD 30
Version SPS: 0.0
Version HMI: 15094.1
Antrieb EIN/AUS | Sollwert | Istwert | Einheit
Zellradschleuse Zufuhr Trockner | 0 | 0 | 1/min
Pulverdosierung Regelung | 0 | 0,00 | kg/h
Flüssigkeitsdosierung | 0 | 0,0 | %
Produktfeuchtigkeit berechnet | - | 0 | % rel.
Geschwindigkeit Rührflügel | 0 | 0 | 1/min
Drehmoment Rührflügel | - | 0 | Nm
Geschwindigkeit Zerhacker | 0 | 0 | 1/min
Temperatur feuchtes Granulat | - | 0,0 | °C
Entleerschleuse Trockner | - | - | An/Aus
Trockner Geschwindigkeit Tromm | 0 | - | 1/min
Trockner Geschwindigkeit Schab | 0 | - | 1/min
Vakuum Trockner Regelung | 0 | 0 | %
Temp. Vakuumleitung Regelung | 0,0 | 0,0 | °C
Temperatur Trommel Regelung | 0 | - | %
Temp. Entleerung 1 Regelung | 0,0 | 0,0 | °C
Temp. Entleerung 2 Regelung | 0,0 | 0,0 | °C
Entleerschleuse Trockner | - | - | An/Aus
PIAB | 0 | - | s
Geschwindigkeit Turbosieb | 0 | 0 | 1/min
Temperatur nach Turbosieb | - | 0,0 | °C
Hauptseite
Pulverdosierung
Sonderfunktionen
Flüssigkeitsdosierung
Granulierer
Diagramme
Trockner
Balkendiagramme
Vakuumsystem
Trocknerentleerung, PIAB
Fehlerlisten
Turbosieb
Liste Warnungen & Aktionen
Reinigung
Anmelden
Abmelden
ACK

Abb. 6.3.9: Kontrollbildschirm, Hauptseite

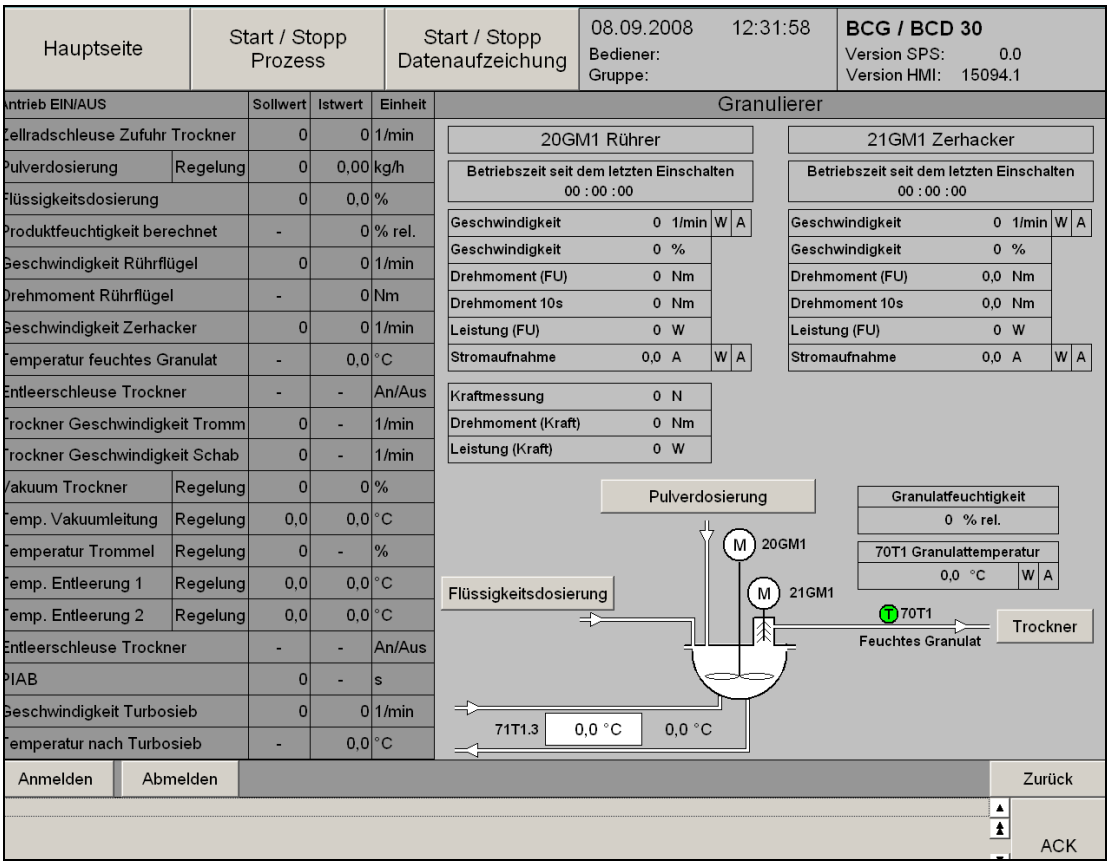


Abb. 6.3.10: Kontrollbildschirm, Granulator

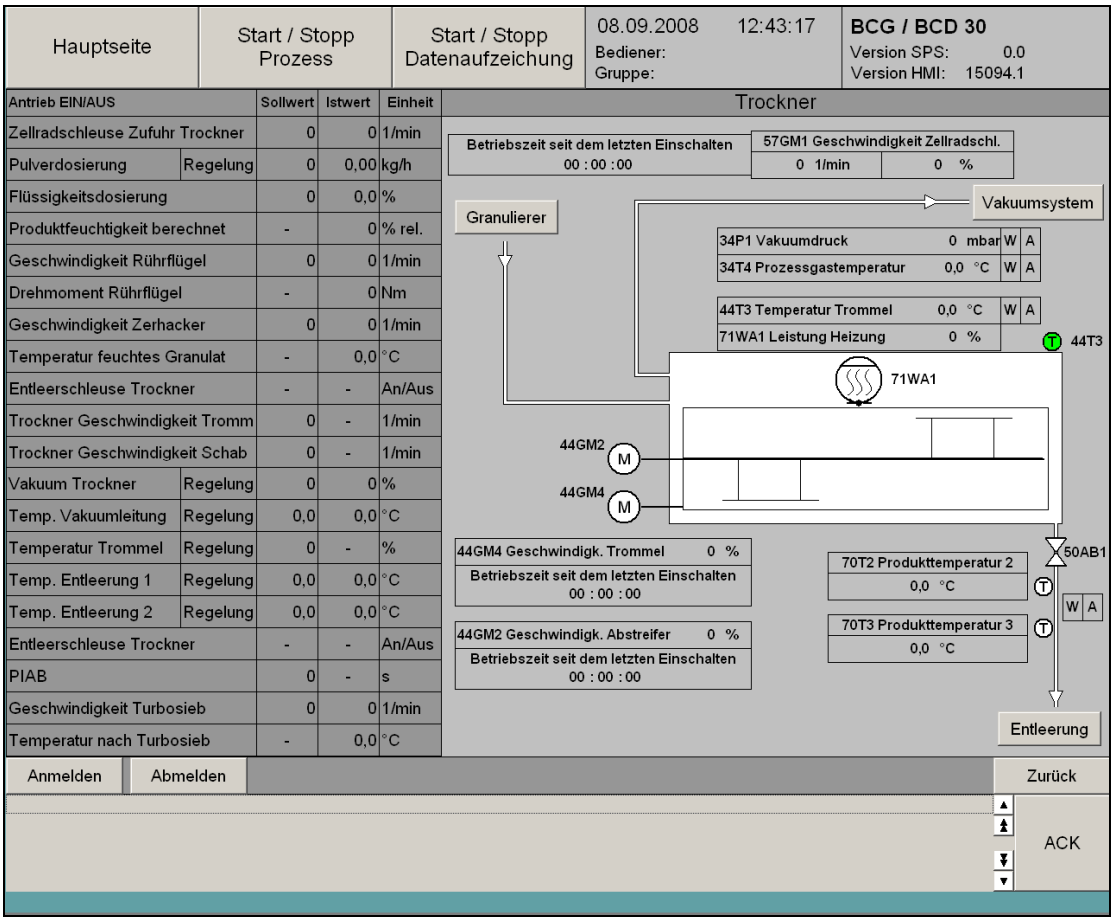

Hauptseite
Start / Stopp Prozess
Start / Stopp Datenaufzeichnung
08.09.2008 12:43:17
Bediener:
Gruppe:
BCG / BCD 30
Version SPS: 0.0
Version HMI: 15094.1
Antrieb EIN/AUS | Sollwert | Istwert | Einheit
Zellradschleuse Zufuhr Trockner | 0 | 0 | 1/min
Pulverdosierung Regelung | 0 | 0,00 | kg/h
Flüssigkeitsdosierung | 0 | 0,0 | %
Produktfeuchtigkeit berechnet | - | 0 | % rel.
Geschwindigkeit Rührflügel | 0 | 0 | 1/min
Drehmoment Rührflügel | - | 0 | Nm
Geschwindigkeit Zerhacker | 0 | 0 | 1/min
Temperatur feuchtes Granulat | - | 0,0 | °C
Entleerschleuse Trockner | - | - | An/Aus
Trockner Geschwindigkeit Tromm | 0 | - | 1/min
Trockner Geschwindigkeit Schab | 0 | - | 1/min
Vakuum Trockner Regelung | 0 | 0 | %
Temp. Vakuumleitung Regelung | 0,0 | 0,0 | °C
Temperatur Trommel Regelung | 0 | - | %
Temp. Entleerung 1 Regelung | 0,0 | 0,0 | °C
Temp. Entleerung 2 Regelung | 0,0 | 0,0 | °C
Entleerschleuse Trockner | - | - | An/Aus
PIAB | 0 | - | s
Geschwindigkeit Turbosieb | 0 | 0 | 1/min
Temperatur nach Turbosieb | - | 0,0 | °C
Trockner
Betriebszeit seit dem letzten Einschalten 00 : 00 : 00
57GM1 Geschwindigkeit Zellradschl. 0 1/min 0 %
Granulierer
Vakuumsystem
34P1 Vakuumdruck 0 mbar W A
34T4 Prozessgastemperatur 0,0 °C W A
44T3 Temperatur Trommel 0,0 °C W A
71WA1 Leistung Heizung 0 %
44T3
71WA1
44GM2
44GM4
M
44GM4 Geschwindigk. Trommel 0 %
Betriebszeit seit dem letzten Einschalten 00 : 00 : 00
44GM2 Geschwindigk. Abstreifer 0 %
Betriebszeit seit dem letzten Einschalten 00 : 00 : 00
70T2 Produkttemperatur 2 0,0 °C
70T3 Produkttemperatur 3 0,0 °C
50AB1
W A
Entleerung
Anmelden
Abmelden
Zurück
ACK

Abb. 6.3.11: Kontrollbildschirm, Trockner

7 Literaturverzeichnis

[1] Bauer, K.H.; Frömming, K.-H.; Führer, C.:
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie.
7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2002)

[2] Voigt, R.:
Pharmazeutische Technologie.
9. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (2000)

[3] Leuenberger, H.:
Granulation, New Techniques.
Pharmaceutica Acta Helvetiae 57 (3), 72-82 (1982)

[4] Leuenberger, H.; Dürrenberger, M.:
Steuerung und Überwachung konventioneller Granulierprozesse.
Chemische Rundschau 35 (6), 1-2 (1982)

[5] Leuenberger, H.; Imanidis, G.:
Steuerung der Granulatherstellung im Mischer durch Leistungsmessung.
Chemistry & Industry 35 (5), 281-284 (1984)

[6] Leuenberger, H.; Bier, H.P.; Sucker, H.:
Determination of the uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers.
Pharmazeutische Industrie 41(4), 375-380 (1979)

[7] Imanidis, G.:
Untersuchungen über die Agglomerierkinetik und die elektrische Leistungsaufnahme beim Granulierprozeß im Schnellmischer.
Dissertation, Universität Basel (1986)

[8] Kristensen, H.G.:
The Basics: Theory of Agglomeration.
APV: Theory and Practice of Granulation, Nürnberg (1999)

[9] Holm, P.; Jungersen, O.; Schäfer, T.; Kristensen, H.G.:
Granulation in high speed mixers. I: Effect of process variables during kneading.
Pharmazeutische Industrie 45 (8), 806-811 (1983)

[10] Holm, P.; Jungersen, O.; Schäfer, T.; Kristensen, H.G.:
Granulation in high speed mixers. II: Effects of process variables during kneading.
Pharmazeutische Industrie 46 (1), 97-101 (1984)

[11] Jägerskou, A.; Holm, P.; Schäfer, T.; Kristensen, H.G.:
Granulation in high speed mixers. III: Effects of process variables on the intragranular porosity.
Pharmazeutische Industrie 46 (3), 310-314 (1984)

[12] Holm, P.; Jägerskou, A.; Schäfer, T.; Kristensen, H.G.:
Granulation in high speed mixers. IV: Effect of liquid saturation on the agglomeration.
Pharmazeutische Industrie 46 (7), 763-767 (1984)

[13] Kristensen, H.G.; Schäfer, T.:
Granulation: A review on pharmaceutical wet-granulation.
Drug Development and Industrial Pharmacy 13 (4, 5), 803-872 (1988)

[14] Ritala, M.; Holm, P.; Schäfer, T.; Kristensen, H.G.:
Influence of liquid bonding strength on powered consumption during granulation in a high shear mixer.
Drug Development and Industrial Pharmacy 14 (8), 1041 (1988)

[15] Kristensen, H.G.:
Particle agglomeration in high shear mixers.
Powder Technology 88 (3), 197-202 (1996)

[16] Schäfer, T.; Bak, H.H.; Jägerskou, A.; Kristensen, A.; Svensson, J.R.; Holm, P.; Kristensen, H.G.:
Granulation in different types of high speed mixers. I: Effects of process variables and up-scaling.
Pharmazeutische Industrie 48 (9), 1083-1089 (1986)

[17] Schäfer, T.; Bak, H.H.; Jägerskou, A.; Kristensen, A.; Svensson, J.R.; Holm, P.; Kristensen, H.G.:
Granulation in different types of high speed mixers. II: Comparison between mixers.
Pharmazeutische Industrie 49 (3), 297-304 (1987)

[18] Kopcha, M.; Roland, E.; Bubb, G.; Vadino, W.A.:
Monitoring the granulation process in high shear mixer/granulator: An evaluation of three approaches to instrumentation.
Drug Development and Industrial Pharmacy 18 (18), 1945-1968 (1992)

[19] Wehrle, P.; Nobelis, P.; Cuine, A.; Stamm, A.:
Scaling up of Wet granulation a statistical methodology.
Drug Development and Industrial Pharmacy 19 (16), 1983-1997 (1993)

[20] Horsthuis, G.J.B.; Van Laarhoven, J.A.H.; Van Rooij, R.C.B.M.; Vromans, H.:
Studies on upscaling parameters of the Gral high shear granulation process.
International Journal of Pharmaceutics 92 (1-3), 143-150 (1993)

[21] Landin, M.; York, P.; Cliff, M.J.; Rowe, R.C.; Wigmore, A.J.:
Scale-up of pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators.
International Journal of Pharmaceutics 133 (1-2), 127-131 (1996)

[22] Franke, G.; Steffens, K.-J.:
Scale up der Granulation.
Pharmazeutische Industrie 61 (9), 861-865 (1999)

[23] Steffens, K.-J.:
The Process: Scale-up, Scale down in wet granulation.
APV: Theory and Practice of Granulation, Nürnberg (1999)

[24] Sirois, P.J.; Craig, G.D.:
Scaleup of a High Shear Granulation Process Using a Normalized Impeller Work Parameter.
Pharmaceutical Development and Technology 5 (3), 365-374 (2000)

[25] Lindberg, N.-O.; Jönsson, C.:
Granulation of lactose and starch in recording high-speed mixer, Diosna P25.
Drug Development and Industrial Pharmacy 11 (2, 3), 387-403 (1985)

[26] Lindberg, N.-O.; Jönsson, C.; Holmquist, B.:
Granulation of a tablet formulation in high-speed mixer, Diosna P25.
Drug Development and Industrial Pharmacy 11 (4), 917-930 (1985)

[27] Leuenberger, H.:
Scale up of granulation processes with reference to progress monitoring.
Acta Pharmaceutica Technologica 29 (4), 274-280 (1983)

[28] Zimmermann, I.:
Up Scaling pharmazeutischer Herstellverfahren.
Pharmazeutische Industrie 53 (4), 377-383 (1991)

[29] Franke, G.-L.:
Untersuchungen zur Maßstabsübertragung im Rahmen der Produktion fester Arzneiformen.
Dissertation, Universität Bonn (1998)

[30] Schaefer, T.; Johnsen, D.; Johansen, A.:
Effects of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation.
European Journal of Pharmaceutical Sciences 21 (4), 525-531 (2004)

[31] De Lourdes Garzon, M.; Villafuerte, L.:
Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose.
International Journal of Pharmaceutics 231 (1), 33-41 (2002)

[32] Bacher, C.; Olsen, P.M.; Bertelsen, P.; Sonnergaard, J.M.:
Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation.
International Journal of Pharmaceutics 358 (1-2), 69-74 (2008)

[33] Schöffling-Krause, U.:
Arzneiformenlehre für PTA.
Band 7, Deutscher Apotheker-Verlag (1987)

[34] Sucker, H.; Fuchs, P.; Speiser, P.:
Pharmazeutische Technologie.
2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991)

[35] Europäisches Arzneibuch:
Allgemeiner Teil.
6. Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (2008)

[36] Carr, R.L.:
Evaluating flow properties of solids.
Chemical Engineering 72 (3), 163-168 (1965)

[37] Djuric, D.:
Continuous granulation with twin-screw extruder.
Dissertation, Düsseldorf (2008)

[38] Kaspar, J.; Rosch, M.:
Eine neue Entwicklung auf dem Gebiet der Wirbelschichtgranulation.
Chemie Ingenieur Technik – CIT 45 (9-10), 736-739 (2004)

[39] Kristensen, H.G.:
Particle Agglomeration.
Advances in Pharmaceutical Sciences 7, 221-272 (1995)

[40] Dittgen, M.; Kala, M.; Moldenauer, H.; Zessin, G.; Schneider, J.:
Zur Pharmazeutischen Technologie der Granulierung.
Pharmazie 35 (4), 237-249 (1980)

[41] Flegler, S.L.; Heckmann, J.W.; Klomparens, K.L.:
Eletkronenmikroskopie.
1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin (1995)

[42] Reimer, L.; Pfefferkorn, G.:
Rasterelektronenmikroskopie.
Springer Verlag Berlin (1985)

[43] Kirschner, H.:
Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse.
Vieweg Verlag, Wiesbaden (1980)

[44] Spieß, L. et al.:
Moderne Röntgenbeugung.
B.G. Teubner Verlag, Wiesbaden (2005)

[45] Kümmel, R.; Worch, E.:
Adsorption aus wäßrigen Lösungen.
VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig (1990)

[46] Wedler, G.:
Adsorption. Eine Einführung in die Physisorption und Chemiesorption.
Verlag Chemie, Weinheim (1970)

[47] Porotec GmbH:
Benutzerhandbuch DVS. (2003)

[48] Fell, J.T.; Newton.,J.M.:
The tensile strength of lactose tablets.
Journal of Pharmacy and Pharmacology 20, 657-659 (1968)

[49] Fell, J.T.; Newton.,J.M.:
Determination of tablet strength by diametral-compression test.
J. Pharm. Sci 59, 688-691 (1970)

[50] Deutsches Arzneibuch 1996.
Methoden der Pharmazeutischen Technologie.
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.

[51] Stricker, H.:
Arzneiformen-Entwicklung: Feste Zubereitungen.
Springer (2003)
[52] Pitt, K.G.; Newton, J.M.; Richardson, R.; Stanley, P.:
The Material Tensile-Strength of Convex-Faced Aspirin Tablets.
Journal of Pharmacy and Pharmacology 41(5), 289-292 (1989)

[53] Peric, J.; Vucak, M.; Krstulovic, R.; Brecevic, L.; Kralj, D.:
Phase Transformation of Calcium Carbonate Polymorphs.
Thermochimica Acta 277, 175-186 (1996)

[54] Maciejewski, M.; Oswald, H.R.; Reller, A.:
Thermal transformations of vaterite and calcite.
Thermochimica Acta 234, 315-328 (1994)

[55] Maslen, E.; Streltsov, V.A.; Streltsova, N.R.:
X-ray study of the electron density in calcite $CaCO_3$.
Acta Crystallographica B 49, 636-641 (1993)

[56] Chessin, H.; Hamilton, W.C.; Post, B.:
Position and thermal parameters of oxygen atoms in calcite.
Acta Crystallographica 18, 689-693 (1965)

[57] Jarosch, D.; Heger, G.:
Neutron diffraction refinement of the crystal structure of aragonite.
Tschermaks Miner. Petrogr. Mitt. 35, 127-131 (1986)

[58] Meyer, H. J.:
Zeitschrift für Kristallographie, Kristallgeometrie, Kristallphysik, Kristallchemie 121, 220-242 (1965)

[59] Tegethoff, W.:
Calcium Carbonat – Von der Kreidezeit ins 21. Jahrhundert.
Birkhäuser Verlag, Basel, 197-302 (2001)

[60] Elias, H.-G.:
Makromoleküle.
5. Auflage (2), Hüthig und Wepf Verlag, Basel, 345-350 (1992)

[61] Vuk, T.; Tinta, V.; Gabrovsek, R.; Kaucic, V.:
The effects of limestone addition, clinker type and finense on properties of portland cement.
Cement and Concrete Research (31), 135-139 (2001)

[62] Hunnius:
Pharmazeutisches Wörterbuch.
8. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin New York (1998)

[63] Tsuji, A.; Tamai, I.:
Carrier-mediated intestinal transport of drugs.
Pharmaceutical Research 13 (7), 963-977 (1996)

[64] Choi, J.-S.; Jin, M.J.; Han, H.-K.:
Role of monocarboxylic acid transporters in the cellular uptake of NSAIDs.
Journal of Pharmacy and Pharmacology 57 (9), 1185-1189 (2005)

[65] Ogihara, T.; Tamai, I.; Takanaga, H.; Sai, Y.; Tsuji, A.:
Stereoselective and carrier-mediated transport of monocarboxylic acids across Caco-2 cells.
Pharmaceutical Research 13 (12), 1828-1832 (1996)

[66] Legen, I.; Kristl, A.:
pH and energy dependent transport of ketoprofen across rat jejunum in vitro.
European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 56 (1), 87-94 (2003)

[67] Takagi, M.; Taki, Y.; Sakane, T.; Nadai, T.; Sezaki, H.; Oku, N.; Yamashita, S.:
A new interpretation of salicylic acid transport across the lipid bilayer: implications of pH-dependent but not carrier-mediated absorption from the gastrointestinal tract.
Journal of Pharmacology and experimental therapeutics 285 (3), 1175-1180 (1998)

[68] Lee, K.J.; Johnson, N.; Castelo, J.; Sinko, P.J.; Grass, G.; Holme, K.; Lee, Y.-H.:
Effect of experimental pH on the in vitro permeability in intact rabbit intestines and Caco-2 monolayer.
European Journal of Pharmaceutical Sciences 25 (2-3), 193-200 (2005)

[69] Litalien C.; Jacqz-Aigrain, E.:
Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol.
Paediatric Drugs 3 (11), 817-858 (2001)

[70] Winther, B.; Mygind, N.:
The therapeutic effectiveness of ibuprofen on the symptoms of naturally acquired commons colds.
American Journal of Rhinology 15 (4), 239-242 (2001)

[71] Roth, H.J.; Müller, C.E.; Folkers, G.:
Stereochemie und Arzneistoffe.
Wiseentschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 175-176 (1998)

[72] Fachinformation:
Fixe Arzneistoffkombination Paracetamol 400 mg – Coffein 50 mg Tabletten.
BfArM (2008)

[73] Fachinformation:
Fixe Arzneistoffkombination Paracetamol 500 mg – Codeinphosphat-Hemihydrat 30 mg.
BfArM (2008)

[74] Fachinformation:
Zaldiar Filmtabletten.
Grünenthal GmbH (2008)

[75] Diener, H.C.; Pfaffenrath, V.; Pageler, L.; Peil, H.; Aicher, B.:
The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single dose, placebo-controlled parallel group study.
Cephalalgia 25 (10), 776-787 (2005).

[76] Flower, R.J.; Vane, J.R.:
Inhibition of prostaglandin synthese in brain explains the antipyretic activity of paracetamol.
Nature 240 (5381), 410-411 (1972)

[77] Aronoff, D.M.; Oates, J.A.; Boutaud, O.:
New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacology characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H_2 synthases.
Clinical pharmacology and therapeutics 79 (1), 9-19 (2006)

[78] Pickering, G.; Loriot, M.A.; Libert, F.; Eschalier, A.; Beaune, P.; Dubray, C.:
Analgesic effect of acetaminophen in humans: First evidence of a central serotonergic mechanism.
Clinical pharmacology and therapeutics 79 (4), 371-378 (2006)

[79] Pelissier, T.; Halloui, A.; Paeile, C.; Eschalier, A.:
Evidence in central antinociceptive effect of paracetamol involving spinal 5-HT3 receptors.
NeuroReport 6, 983-993 (1995)

[80] Anderson, B.J.:
Paracetamol: mechanisms of action.
Paediatr Anaesth 18 (10), 915-921 (2008)

[81] Hilfiker, R.:
Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry.
Chichester: JohnWiley and sons, England, 385-404 (2006)

[82] UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 34):
Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes.
Lancet 352 (9131), 854-865 (1998)

[83] De Fronzo, R.A.; Barzilai, N.; Simonson, D.C.:
Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects.
Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 73, 1294-1302 (1991)

[84] De Fronzo, R.A.; Goodman, A.M. for The Multicenter Metformin Study Group.:
Efficacy of Metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
New England Journal of Medicine 333 (9), 541-549 (1995)

[85] Kastillan, S.:
Pille statt Wille.
Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung 31(2008)

[86] Bailey, C.J.; Turner, R.C.:
Metformin.
New England Journal of Medicine 334 (9), 574-579 (1996)

[87] Leclerc, L.; Woltersdorf, W.W.; da Silva Xavier, G.; Rowe, R.L.; Cross, S.E.; Korbutt, G.S.; Rajotte, R.V.; Smith, R.; Rutter, G.A.:
Metformin, but not leptin, regulates AMP-activated protein kinase in pancreatic islets: impact on glucose-stimulated insulin secretion.
American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism 286 (6), E1023-1031 (2004)

[88] Zhou, G.; Myers, R.; Li, Y.; Chen, Y.; Shen, X.; Fenyk-Melody, J.; Wu, M.; Ventre, J.; Doebber, T.; Fujii, N.; Musi, N.; Hirshman, M.F.; Goodyear, L.J.; Moller, D.E.:
Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action.
Journal of Clinical Investigation 108 (8), 1167-1174 (2001)

[89] Misugi, T.; Ozaki, K.; El Beltagy, K.; Tokuyama, O.; Honda, K.-I.; Ishiko, O.:
Insulin-Lowering agents inhibit synthesis of testosterone in ovaries of DHEA.induced PCOS rats.
Gynecologic Obstetric Investigation 61 (4), 208-215 (2006)

[90] Walker, J.; Jijon, H.B.; Diaz, H.; Salehi, P.; Churchill, T.; Madsen, K.L.:
5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICAR) enhances Glut-2-dependent jejunal glucose transport: a possible role for AMPK.
Biochemical Journal 385 (2), 485-491 (2005)

[91] Klip, A.; Ramlal, T.; Bilan, P.J.; Cartee, G.D.; Gulve, E.A.; Holloszy, J.O.:
Recruitment of Glut-4 glucose transporters by insulin in diabetic rat skeletal muscle.
Biochemical and Biophysical Research Communications 172 (2), 728-736 (1990)

[92] Otto, M.; Breinholt, N.; Westergaard, N.:
Metformin inhibits glycogen synthesis and gluconeogenesis in cultured rat hepatocytes.
Diabetes, Obesity and Metabolism 5 (3), 189-194 (2003)

[93] Fulgencio, J.P.; Kohl, C.; Girard, J.; Pegorier, J.P.:
Effect of metformin on fatty acid and glucose metabolism in freshly isolated hepatocytes and on specific gene expression in cultured hepatocytes.
Biochemical Pharmacology 62 (4), 439-446 (2001)

[94] Makimattila, S.; Nikkila, K.; Yki-Jarvinen, H.:
Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus.
Diabetologia 42 (4), 406-412 (1999)

[95] Lee, A.; Morley, J.E.:
Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type-2 non-insulin-dependent diabetes.
Obesity Research 6 (1), 47-53 (1998)

[96] Leslie, P.; Jung, R.T.; Isles, T.E.; Baty, J.:
Energy expenditure in non-insulin dependent diabetic subjects on metformin or sulphonylurea therapy.
Clinical Science London 73, 41-45 (1987)

[97] Marland, G.:
The stability of Ikaite.
Geochimica et Cosmochimica Acta 39 (1), 83-91 (1975)

[98] Lennie, A.R.:
Ikaite compressibility at high water pressure: a synchrotron X-ray diffraction study.
Mineralogical Magazine 69 (3), 325-335 (2005)

[99] Roempp:
Chemie Lexikon.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1995)

[100] Epple, M.:
Biomaterialien und Biomineralisation.
B.G. Teubner-Verlag, Wiesbaden (2003)

[101] Effenberger, H.:
Kristallstruktur und Infrarot- Absorptionsspektrum von synthetischem Monohydrocalcit.
Monatshefte für Chemie, Springer-Verlag Wien, 899-909 (1981)

[102] Hull, H.; Turnbull, A.G.:
A thermochemical study of monohydrocalcit.
Geochimica et Cosmochimica Acta 37 (3), 685-694 (1973)

[103] Lippmann, F.:
Darstellung und krstallographische Daten von Monohydrocalcit.
Naturwissenschaften 46, 553-554 (1995)

[104] Dickens, B.; Brown, W.E.:
Crystal structure of calcium carbonate hexahydrate at about -120.deg.
Inorganic Chemistry 9 (3), 480-486 (1970)

[105] Neumann, M.:
Synthese und Charakterisierung von Calciumcarbonat-Phasen und Calciumphosphat-basierter Knochenersatzmaterialien.
Dissertation Universität Duisburg-Essen 2008

[106] Plummer, L.N.; Busenberg, E.:
The solubilities of calcite, aragonite and vaterite in CO_2-H_2O solutions between 0 °C and 90 °C, and an evaluation of the aqueous model for the system $CaCO_3$-CO_2-H_2O.
Geochimica et Cosmochimica Acta 46, 1011-1040 (1982)

[107] Kralj, D.; Brecevic, L.:
Dissolution Kinetics and Solubility of Calcium Carbonate Monohydrate.
Colloids and surfaces. A, Physicochemical and engineering aspects 96, 287-293 (1995)

[108] Bischoff, J.L.; Fitzpatrick, J.A.; Rosenbauer, R.J.:
The solubility and stabilization of ikaite from 0 °C to 25 °C.
Journal of Geology 101, 21-33 (1993)

[109] Brecevic, L.; Nielsen, A.E.:
Solubility of amorphous calcium carbonate.
Journal of Crystal Growth 98, 504-510 (1989)

[110] Clarkson, J.R.; Price, T.J.; Adams, C.J.:
Role of metastable phases in the spontaneous precipitation of calcium-carbonate.
Journal of Chemical Society-Faraday Transactions 88, 243-249 (1992)

[111] Verein Deutscher Eisenhüttenleute (VDEh):
Zertifiziertes Referenzmaterial Nr.3, Calciumcarbonat $CaCO_3$.
Bundesanstalt für Materialforschung und –Prüfung (BAM)

[112] Ulrich Dahme:
Chlorid in karbonatisierendem Beton.
Cuvillier Verlag Göttingen, 102 (2006)

[113] Kitano, Y.; Park, K.; Hood, D.W.:
Pure aragonite synthesis.
Journal of Geophysical Research 67, 4873-4874 (1962)

[114] Suito, K.; Namba, J.; Horikawa, T.; Taniguchi, Y.; Sakurai, N.; Kobayashi, M.; Onodera, A.; Shimonura, O.; Kikegawa, T.:
Phase relations of $CaCO_3$ at high pressure and high temperature.
American Mineralogist 86, 997-1002 (2001)

[115] Technisches Datenblatt
Sturcal F.
Specialty Minerals, UK

[116] Ehrenstein, G.W.; Riedel, G.; Trawiel, P.:
Praxis der Thermischen Analyse von Kunststoffen.
Carl Hanser Verlag, München Wien (1998)

[117] Erweka Hardness Tester:
Produktinformation Erweka

8 Abkürzungsverzeichnis

et al.	(et alii) und andere
BMG	Bohle-Mini-Granulierer
REM (SEM)	Rasterelektronenmikroskopie (Scanning Electron Mikroscopy)
DVS	Dynamische Dampfsorption
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
ΔP	Druckänderung [Pa]
$\Delta V/V$	relative Volumenänderung [%]
κ	Kompressibilität [Pa^{-1}]
TS	Tensile strength [N/mm^2]
F	diametrale Bruchfestigkeit [N]
d	Durchmesser der Tablette [mm]
h	Höhe der Tablette [mm]
ρ_{schein}	scheinbare Tablettendichte [g/cm^3]
ρ_{rel}	relative Tablettendichte
ρ_{wahr}	Partikeldichte [g/cm^3] (wahre Pulverdichte)
V_{schein}	scheinbares Volumen der Tablette [cm^3]
m	Masse der Tablette [g]
r	Radius der Tablette [cm]
h	Tablettenhöhe [cm]
ε	Porosität [%]
P	Pressdruck [MPa]
$\rho_{Schüttgut}$	Schüttdichte [g/ml]
$\rho_{gestampft}$	Stampfdichte [g/ml]
T	Temparatur [°C]
N	Avogadro-Zahl ($6{,}022*10^{23}$ mol^{-1})
M_L	Massenänderung [%]
η	Beugungsordnung
λ	Wellenlänge der Röntgenstrahlung
Θ	Winkel zwischen Röntgenstrahl und Gitterebene
WG	Wassergehalt
rpm	Umdrehungen pro Minute